SKELETSZINTIGRAPHIE MIT STRONTIUM^{85} IM VERGLEICH ZUR RÖNTGENOLOGISCHEN DIAGNOSTIK VON KNOCHENERKRANKUNGEN

Peter Fuchs

1971

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(RIEDER-INSTITUT)

Ehem. Direktor: Prof. Dr. H. v. BRAUNBEHRENS

SKELETSZINTIGRAPHIE MIT STRONTIUM^{85} IM VERGLEICH ZUR RÖNTGENOLOGISCHEN DIAGNOSTIK VON KNOCHENERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Fuchs
aus St. Julian/Pfalz

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. W. FREY
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. v. BRAUNBEHRENS
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 12.5.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

GLIEDERUNG

I. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

II. GRENZEN DER DARSTELLBARKEIT VON MALIGNEN KNOCHENERKRANKUNGEN IM RÖNTGENBILD

III. BISHERIGE ANWENDUNG DER KNOCHENSZINTIGRAPHIE

IV. PHYSIKALISCHE UND BIOLOGISCHE EIGENTÜMLICHKEITEN DES STRONTIUMS

V. PHANTOMVERSUCHE

1) Messgerät
2) Messvorgang
3) Ergebnisse
4) Diskussion

VI. PATIENTENUNTERSUCHUNGEN

a) Positive Scans bei negativem Röntgenbild
b) Korrektur von röntgenologischen Angaben
c) Detailerkennbarkeit
d) Seitenlokalisation
e) Ausbleiben des szintigraphischen Nachweises
f) Hohe Impulsraten bei osteoplastischen Prozessen
g) Indirekter Tumornachweis
h) Szintigraphie bei Systemerkrankungen
   1) Strahlenbelastung
   2) Ganzkörper-Profilschreibung
   3) Colorszintigraphie
   4) Photoszintigraphie
   5) Makroautoradiographie

VII. DISKUSSION

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

IX. LITERATURANGABEN

I. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Radioaktive Isotope finden zunehmende Verwendung in der medizinischen Diagnostik und Therapie. Mittels besonderer Messverfahren - unter ihnen die Szintigraphie - können Aufnahmen, Verteilung und Transport von verabreichten Radionucliden verfolgt werden. Daraus lassen sich Rückschlüsse ziehen auf Funktionszustände und Ausdehnungen von Organen, sowie auf Stoffwechsel- und Strömungsverhältnisse.

Neben dem Röntgenbild ist die Szintigraphie zu einem wichtigen Hilfsmittel für die Lokalisations- und Funktionsdiagnostik bei nicht geöffnetem Körper geworden.

Seit Anfang 1964 werden in Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München Untersuchungen angestellt über den Wert der Szintigraphie des Knochensystems mit Radiostrontium (Sr^{85} und Sr^{89}) für die Diagnostik der Knochenerkrankungen, über deren Ergebnis hier berichtet werden soll.

Die vorliegenden Ausführungen sollen vor allem zeigen, inwieweit Szintigraphie und Röntgenmethode in ihrer Aussagekraft übereinstimmen oder wann das eine der beiden Verfahren Vorteile in der Frühdiagnostik der Knochenerkrankungen besitzt. Die Röntgenuntersuchung stellt zweifelsohne die Basisuntersuchung des Skelets dar. Es ging uns darum, zu eruieren, ob und wann die Skeletszintigraphie weitere Informationen bringen kann, die von klinischer Bedeutung sind. Insbesondere wurde experimentell untersucht, ab welcher Herdgrösse mit spezifischer Anreicherung eine Darstellung bei der Profilmessung und im lokalen Szintigramm möglich ist.

II. GRENZEN DER DARSTELLBARKEIT VON MALIGNEN KNOCHENERKRANKUNGEN IM RÖNTGENBILD

Ausgedehnte postmortale Nachprüfungen ergaben, dass das Knochensystem - was seinen metastatischen Befall angeht - nur von den Lymphknoten, der Lunge und der Leber übertroffen wird (ABRAMS 1950, 1000 Fälle; CHARKES 1966). Dies und die Tatsache der häufigen primären Knochenerkrankungen maligner und benigner Art lassen die Bedeutung der Erforschung des Knochenstoffwechsels und die Verbesserung der Möglichkeit zur Frühdiagnose seiner Veränderungen erkennen.

Bei 85 % der durch Autopsie gesicherten Fälle von Krebserkrankungen, die im allgemeinen zur Bildung von Knochenmetastasen neigen (Brust-, Lungen-, Prostatacarzinome und andere), wurden solche auch festgestellt (JAFFE 1964).

Leider ist in vielen Fällen die röntgenologische Diagnose der metastasierenden Krebsgeschwülste im Knochen ungenügend, da der Calziumgehalt etwa 30 - 50 % abgenommen haben muss, bevor im Röntgenbild Veränderungen deutlich wahrgenommen werden können (BABAIANTZ 1947). Erschwerend kommt weiter hinzu, dass erkrankte Stellen mindestens 1 - 1,5 cm gross sein müssen, bevor sie sich röntgenologisch darstellen lassen (BORAK 1942). Auch von BACHMAN wurde dies 1953 betont, der ausserdem bei der Betrachtung von 59 Autopsien feststellte, dass das Röntgenbild nur 15 von 31 autoptisch verifizierten Fällen von metastatischem Knochenbefall der Wirbelsäule vorher zu erkennen imstande war.

CHASIN berichtete bereits 1928, dass sich Spongiosadefekte der Wirbelkörper von mehreren cm Grösse dem diagnostischen Zugriff durch die Röntgen-Standardmethode entziehen können. Selbst die Tomographie, Röntgen-Schichtaufnahmen verschiedener Technik, ist bei ebensolchen Defekten unter 1,0 - 0,5 cm Grösse nicht zu einer Verifizierung fähig (ALBERS und HABIGHORST 1965).

Die zweifelsfreie Deutung einer diffusen Wirbelmetastasierung ist ebenfalls nicht immer möglich, da sie sich röntgenologisch häufig als uncharakteristische Osteoporose zeigt (FREY 1966).

Dieser keineswegs vollständige Abriss der röntgenologischen Schwierigkeiten bei der Aufdeckung von Knochendefekten weist auf die Notwendigkeit hin, andere Mittel zu finden, um die Röntgendiagnostik wirksam zu ergänzen, besonders in der Früherkennung.

III. BISHERIGE ANWENDUNG DER KNOCHENSZINTIGRAPHIE IN DER DIAGNOSTIK MALIGNER UND BENIGNER KNOCHENERKRANKUNGEN

Das Verdienst der Pionierarbeit auf dem Gebiet der Anwendung von Strontium in der Diagnostik der Knochenerkrankungen gebührt TREADWELL und Mitarbeitern, die 1942 den Einbau des Strontium^{89} (und des Calzium^{45}) in das Skeletsystem studierten und mittels Autoradiogrammen darstellten. Ihre Arbeit wurde von KIDMAN 1952, COMAR 1952, JOWSEY 1953 und BAUER 1954 aufgegriffen und durch weitere Versuchsreihen im wesentlichen bestätigt: KIDMAN injizierte jungen Kaninchen radioaktives Strontium und überprüfte den Weg des Einbaus des Nuklids indem er die Tiere in verschiedenen Abständen von Minuten, Stunden, Tagen und Wochen nach der Injektion tötete und durch autoradiographische Suchmethoden den jeweils bevorzugten Ablagerungsort des Strontiums ermittelte. Es wurde dabei festgestellt, dass der grösste Teil der verabreichten Dosis innerhalb der ersten Stunde das Blut verlassen hatte und in den Knochen eingebettet war: 30 Sekunden post injectionem waren noch etwa 50 % der Dosis, 30 Minuten p.i. 13 % und 6 Stunden p.i. 7 % im Blut nachweisbar. Diese Zahlen erwiesen sich als nicht konstant, sie zeigten sich abhängig vom Alter der Tiere: je jünger das Skelet des Individuums, desto rascher die Ablagerung im Knochen.
JOWSEY gelangte 1953 zu adäquaten Ergebnissen. Auch hier das Maximum des Einbaus in den ersten Stunden. Das Einlagerungsmuster ist nicht homogen im gesamten Skelet, es gibt bevorzugte Orte wie die Epiphysenscheibe und die Zähne, allgemein Regionen mit erhöhter Osteogenese. COMAR hat ähnliche Untersuchungen an jungen Schweinen angestellt (1952). Das Resultat ist analog dem der beiden vorgenannten, nämlich hauptsächlicher Einbau von Strontium in die Primärspongiosa, die der Epiphysenfuge benachbart ist. Als Hauptzeit der Fixierung in den Apatitkristall, die Knochengrundstruktur, wurden von ihm ebenfalls die ersten Stunden genannt.

BAUER verfolgte 1954 Frakturheilungen bei Ratten, wobei ihm der analoge Seitenvergleich der Sr-Anreicherung als Kriterium diente. In einer späteren Veröffentlichung berichtete er, dass beim Menschen oft wesentlich längere Einbauzeiten zu erwarten seien, als es von den Tierversuchen her bekannt war. Gipfelwerte von Aktivitätsmessungen erhielt er in manchen Fällen erst nach etlichen Tagen, bei einem Chrondrom sogar erst nach 14 Tagen. Er gab unterschiedlich hohe Zählraten bei verschiedenen Krankheitsbildern an, bei Morbus Paget fand er die

höchste. Diese Tatsache erkannte er allerdings mit Recht als zu unspezifisch, als dass sie zur ätiologischen Differenzierung des Grundleidens herangezogen werden könnten.

Ein weites Interesse fand die Entwicklung, als man die ersten knochenspezifischen Isotope ("bone-seekers", Knochensucher, wie sie im anglikanischen Schrifttum so anschaulich genannt sind) fand, die Gamma-Strahlen emittieren. Im Gegensatz zu den Beta-Strahlen erlaubt ihre grosse Reichweite eine Registrierung ausserhalb des Körpers. Mit verschiedenen brauchbaren Elementen und mannigfachen individuellen Versuchsschwerpunkten arbeiteten daraufhin mehrere Gruppen. Eine chronologische Übersicht möge dies deutlich machen (Tabelle 1).

Der Anreiz zur Weiterentwicklung der Knochenszintigraphie wurde darin gesehen, dass hier eine Chance gegeben war, kleine oder versteckt liegende Metastasen früher zu erkennen und besser abzugrenzen. Von allen Autoren wird dies besonders hervorgehoben.

Die aufschlussreichsten Arbeiten haben wir von GYNNING 1964, CHARKES und SKLAROFF 1964 und 1966, sowie von ROSENTHALL 1965. Ersterer untersuchte die Strontiumanreicherung in der Wirbelsäule von Patientinnen mit Mammacarzinom. Indem er Wirbelkörper für Wirbelkörper mass ("spot-scanning"), stellte er ein Profil der gesamten Speicherung dar, das in sechsmonatigen Intervallen wiederholt wurde (wodurch der Effekt einer Strahlen- oder Hormontherapie verifizierbar war). Auf diese Weise deckte er in rund 15 % der Fälle metastatischen Befall auf bevor das Röntgenbild denselben demonstrierte.

CHARKES und SKLAROFF benutzten anfangs Calzium^{47}, dessen Brauchbarkeit sich jedoch durch die hohe Aktivität seiner Gamma-Strahlen mit 1,31 mev (Sr^{85} im Vergleich: 0,51 mev) eingeschränkt erwies. Mit Sr^{85} konnten sie bei etlichen Patienten eine ausgedehntere Erkrankung aufzeigen, als sie im Röntgenbild zu erkennen war, bei einem Fünftel der Untersuchten war der Nachweis eines Knochenbefalls bei gleichzeitig negativem Röntgenbild möglich. Von 26 Patienten wurden Biopsien aus dem szintigraphisch positiven Knochenbezirk gemacht, 21 Präparate zeigten Tumorzellen. In der Randzone des Tumorgebiets wurde eine bis zu 40-fach erhöhte Konzentration des Nuclids gefunden (normal: 2 mμ Curie Sr^{85} bei 100 mμ Curie injizierter Dosis, das entspricht etwa 0,004 % der verabfolgten Menge pro Gramm Knochengewebe). Im eigentlichen Tumorgewebe war die Speicherung erniedrigt, ausgenommen die Osteosarkome.

JAFFE bestätigte das 1964 und machte für die erhöhte Osteogenese den Tumordruck, sowie die vermehrte Durchblutung und eventuell gesteigerte funktionelle Belastung verantwortlich.

Ein Ausbleiben der Randreaktion bewies CHARKES 1966 bei anaplastischen Tumoren, wie Retikulumzellsarkome oder Bronchialcarzi-

nome. In solchen Fällen förderte die Biopsie keinen reaktiven Knochen zutage, die Szintigramme sind daher - erwartungsgemäss - negativ.

ROSENTHALL stellte 1965 das Resultat von 300 radiologischen Untersuchungen vor. Er hatte bei allen Patienten die Speicherungsquote der Fersen gemessen, um einen Bezugspunkt zu haben, zu dem ins Verhältnis gesetzt alle übrigen Messwerte ihre Abweichung von der Norm leichter erkennen liessen. Er erhielt positive Scans nicht nur bei Skeletmalignomen, sondern auch Schädelbasisfrakturen, Osteomyelitiden, Tuberkulose, Arthrosen, Osteochondromatose, bei einer chronischen Sinusitis (begleitet von Ostitis), Hyperostosis frontalis interna, Morbus Paget, aneurysmale Knochenzysten, sowie bei einem Zustand nach Osteotomie und bei einem Fall von Spondylolisthesis führte er den szintigraphischen Nachweis. Auch er gab den maximalen Zählwert über einem Morbus Paget an, ebenso über osteoplastischen Tumoren.

Eine erhöhte Strontiumspeicherung stellte KETTUNEN 1965 auch bei Coxarthrosen fest. Die Sr-Konzentration stieg mit dem röntgenologisch nachweisbaren Schweregrad. Dies diente ihm zum Beweis für das Vorhandensein von reparativen Vorgängen neben den degenerativen.

Interessant ist die Statistik, die McCREADY 1966 vorstellte: von 71 Patienten werden 21 positive Scans bei negativem Röntgen erhalten, in 8 Fällen ist das Röntgenbild überlegen, 42 Befunde sind identisch. Ein Teil der Untersuchungen wurden mit kurzlebigen Isotopen gemacht (Strontium ^{87m}, Fluor ^{18} und Gallium^{68}).

Die Frage nach dem günstigsten "bone-seeker" wurde in der letzten Zeit mit dem Strontium^{85} beantwortet, welches knochenspezifischer erscheint als die anderen bisher verwendeten Elemente und sich im Stoffwechsel sehr ähnlich dem Calzium verhält.

Technische Verfeinerung und Serienherstellung der Messgeräte (somit ihre Verbilligung) haben der Knochenszintigraphie den Weg von der Forschung in Speziallabors in die Routine der Diagnostik und Therapie vieler Kliniken geebnet. Die Vorbedingung dazu, die gute Erhältlichkeit der gewünschten Nuclide, ist heute auch für mittlere Kliniken erfüllt.

Wir selbst verwendeten als Messgerät den "Magna-Scanner V" der Firma PICKER, X-Ray-Corporation, Chicago. Das notwendige Strontium bezogen wir von den Firmen BUCHLER, Braunschweig und HOECHST, Frankfurt.

	Arbeitsgruppe	Isotope	Thematik
1950/56	DUDLEY	$Ga^{66, 67, 72}$	Messtechnik, Aufnahme und Verteilung, Ausscheidung, Hämatol. Probleme
1954	VAN DER WERFF	$Ga^{66, 67, 72}$	
1954	MILLER	Na^{22+24}	
1954	BAUER	Sr^{85}	
1958	BAUER	Ba^{140}	
1959	BAUER u. WENDENBERG	Sr^{85}	Knochenfrakturen, Knochensarkome, Strahlenbelastung
1959	BAUER	Sr^{85}	Maligne und benigne Knochenerkrankungen
1961	FLEMING	Sr^{85}	
1961	GYNNING	Sr^{85}	
1962	COREY	Sr^{85}	
1963	KOFMAN	Sr^{85}	
1964	CHARKES/SKLAROFF	Sr^{85}	
1964/65	ROSENTHALL	Sr^{85}	
1964	ERJAVEC	Sr^{85}	
1965	SIMPSON	Sr^{85}	
1966	SKLAROFF/CHARKES	Sr^{85}	
1964	KLEIN/LUND	Sr^{85}	Knochen-Systemerkrankungen
1964	KETTUNEN/REKONEN	Sr^{85}	Degenerative Gelenkerkrankungen
1965	ROSENTHALL	Sr^{85}	Schädelfrakturen, Osteomyelitis, Tbc, Arthrosen, M. Paget, Osteotomien.
1962	BLAU	F^{18}	Verwendbarkeit kurzlebiger Isotope
1965	HAYES	Ga^{68}	
1966	McCREADY	Sr^{87}, F^{18}, Ga^{68}	

TABELLE 1

Entwicklungsgang der Knochenszintigraphie mit verschiedenen Gamma-Strahlern

IV. PHYSIKALISCHE UND BIOLOGISCHE EIGENTÜMLICHKEITEN DES STRONTIUMS

Das Strontium ist durch publizistische Information über die Begleiterscheinungen von Atombombenexplosionen in das Bewusstsein des Laien gerückt. Die ungünstigen Auswirkungen des dabei freiwerdenden Isotops dieses Erd-alkalimetalls, des Sr^{90}, beruhen auf seiner Affinität zum Knochen und der aus der Halbwertszeit von 20 Jahren resultierenden langen Strahlenexposition des Knochenmarks.

Das von uns verwendete Sr^{85} hat dagegen eine Halbwertszeit von 65 Tagen. Es ist ein reiner γ-Strahler, zerfällt durch Elektroneneinfang zu stabilem Rubidium^{85}. Dieser Vorgang ist von der Aussendung eines γ-Quants mit der Energie 0,51 Mev begleitet.

Sr^{85} wurde in Form von $Sr^{85}Cl_2$ als isotonische Lösung appliziert.

Der Einbau des Strontium in das Skelet geht sehr rasch vor sich, SKLAROFF 1964 will ihn nach einer Stunde beendet wissen. TUTT 1952 ermittelte im Tierversuch eine maximale Knochenbeladung nach 3-6 Stunden. Nach unseren Erfahrungen und denen vieler Autoren erreichen die Messwerte über umschriebenen Speicherungsarealen ihr Maximum im Laufe der ersten Woche nach der Verabreichung.

Auch die Verteilungsquotienten innerhalb des Knochensystems weisen in kurzer Zeit signifikante Unterschiede auf. Die Primärspongiosa in Nachbarschaft der Epiphysenscheibe nimmt beim jungen Individuum am meisten und raschesten Strontium auf (COMAR, 1952 Tierversuch). Sie ist der Bereich höchster Osteoneogenese. Das führt zu der richtigen Folgerung, dass der Grad des Strontiumeinbaus mit dem der Osteogenese parallel gehen muss. Dies ist normalerweise in der Wirbelsäule und in manchen Gelenken aufgrund der funktionellen Beanspruchung erhöht.

Pathologischerweise wird die Osteogenese durch traumatische, degenerative und entzündliche Prozesse, sowie beim Eindringen von Tumorzellen forciert. Bei der Tumorinvasion bietet die reaktive Knochenneubildung das histologische Bild einer Proliferation mit einem Nebeneinander von destruktiven und reparativen Vorgängen (MILCH 1956).

Mikroautoradiogramme haben die ungleiche Verteilung des Strontium im mikroskopischen Bereich gezeigt (TUTT 1952): höchste Verkalkungsbereitschaft demnach in den Havers'schen Kanälen, sie verwerten entsprechend mehr Sr^{85}. Dabei fällt in den TUTTschen Ergebnissen auf, dass der Mineralgehalt eines neuen Havers-Systems sich zu dem eines alten wie 1,5 : 1, die Radioaktivität sich jedoch wie 10 bis 20 : 1 verhält. Die Erklärung dafür wird unter anderem in der

mit der Verknöcherungsbereitschaft steigenden Blutaktivität gesehen, durch welche in kurzer Zeit viel Mineral- oder Radionuklid herangebracht wird.

Durch Autoradiogramme von bioptischem Material hat TREADWELL 1942 sichtbar gemacht, dass bei:

- osteolytischen Tumoren nur die Knochenrandzone, bei
- osteoplastischen Tumoren ausser der Randzone auch die Tumorzellen das Radionuclid speichern.

Das bedeutet, dass in beiden Fällen mit erfolgreichen szintigraphischen Massnahmen gerechnet werden kann, im ersteren Fall wird der Tumornachweis jedoch ein indirekter sein.

Die energetische Antwort eines von Tumor invadierten Knochens besteht in reaktiver Osteogenese, in diesem frühen Stadium ist der Mineralbedarf hoch, die Mineralisation jedoch noch zu wenig ausgeprägt, als dass sie röntgenologisch zu fassen wäre (CHARKES 1964). Der hohe Mineralbedarf kommt dem Strontium zustatten, es bietet sich anstelle des gewünschten Calzium an: das Feld der Tumorinvasion wird zur szintigraphisch "heissen" Zone. Nähert sich die Verkalkung der Osteoide aber ihrem Abschluss, so heben sie sich im Röntgenbild schattengebend ab, während ihr Bedarf an Radiostrontium nachlässt und sie dadurch szintigraphisch stumm werden. (Auf den daraus sich ergebenden logischen Schluss der wahrscheinlicheren Früherkennung pathologischer Veränderungen von Seiten des Szintigramms wird noch eingegangen.)

Für die Einbettung von Ionen in den Apatit-Kristall gibt es nach NEUMANN (1958) vier Positionsmöglichkeiten:

1. in der Hydratationshülle gelöst,
2. an der Kristalloberfläche absorbiert,
3. im Kristall, randständig,
4. im Zentrum des Kristalls.

Die Stabilität des Einbaus nimmt zur 4. Variante hin zu, die Austauschbarkeit der Ionen ab. Da neben Radium und Fluorid nur noch das Strontium in das Innere des Kristallgitters gelangt, kann mit seiner dauerhaften Fixation gerechnet werden. Ja, es wird dort sogar "irreversibel eingemauert", da der gesamte Mineralisationsprozess nicht umkehrbar ist. Nur eine vitale Möglichkeit bleibt offen: die resorptive Auflösung durch Osteoklasten.

Der Knochen als kritisches Organ für Strontium reichert dieses 200 - 400 mal stärker an als das Weichgewebe, (welches in bezug auf die Strahlenbelastung davon profitiert).

Die Einlagerungsquoten, gemäss den spezifischen Osteogenese-Erhöhungen, unterscheiden sich innerhalb der Krankheitsbilder. Der Morbus Paget und die Osteosarkome speichern zum Beispiel ausgezeichnet, andere weniger gut, die Plasmozytome wie die übrigen anaplastischen Tumoren im allgemeinen sehr dürftig.

Obwohl der Strontiumeinbau innerhalb von Stunden vonstatten geht, wurden unsere Patienten erst 48 Stunden später gescannt (dieser amerikanische Ausdruck hat sich neben "szintigraphieren" durchgesetzt). Dann nämlich waren etwa 40 % der injizierten Dosis im Knochen fixiert (QUIMBY 1958), der Rest fast vollständig über Nieren und Darm ausgeschieden, wodurch sich die Umgebungs-Strahlung verringerte. Die Ausscheidung beeinflusst ausserdem die biologische Halbwertszeit, welche für die Berechnung der Strahlenbelastung des Körpers von Bedeutung ist. Über die Geschwindigkeit der Ausscheidung des Strontiums liegen sich widersprechende Berichte vor: BAUER und auch SKLAROFF behaupten, dass von der verabfolgten Dosis nach dem 5. Tag post inj. 55 % ausgeschieden seien, während der verbleibende Rest ausschliesslich im Skelet fixiert sei. ERJAVEC hat dagegen nach dem 10. Tag noch reichlich aktives Material im Darminhalt festgestellt. Er stimmt darin mit ROSENTHALL überein, der aus diesem Grund vor der szintigraphischen Untersuchung Laxantien gibt.

Über der Nierengegend haben wir 2 Tage nach der Injektion keine Aktivität mehr ermitteln können.

V. PHANTOMVERSUCHE

Um die Aussagekraft der Ergebnisse unserer Patientenuntersuchungen und der dazu verwendeten Apparatur zu überprüfen, haben wir Phantomversuche angestellt. Von ihnen wurde Aufschluss über folgende Kriterien verlangt:

1. Auflösungsvermögen, Kontrasterkennbarkeit
   Das heisst die spezifische Unterscheidungsmöglichkeit des Messgeräts zwischen Bezirken mit verschiedenen Aktivitätskonzentrationen.
2. Detailerkennbarkeit
   Die Fähigkeit zur diagnostischen Aufhellung kleinster Herde bei verschieden grosser Strahlungsdichte.
3. Tiefenabhängigkeit
   Sie ist von Bedeutung bei der Verwendung von fokusierenden Kollimatoren (siehe unten).

Die Nachahmungen wurden bestimmt von den bei Patienten vorzufindenden Verhältnissen:

a) Verschiedene Herdgrössen, dargestellt durch Plexiglasphantome wechselnden Durchmessers und Inhalts,
b) verschiedene Aktivitätskonzentrationen.
   Nach Verabreichung von 100 µ Curie Strontium^{85} erreichen pathologische Strontiumanreicherungen im Knochen im allgemeinen Werte zwischen 1 und 75 n Curie pro Gramm (SKLAROFF, 1964).

1. DAS MESSGERÄT

Der "Magna-Scanner V" (der Firma Picker, Chicago) erlaubt drei verschiedene Messverfahren:

1. Die Profilschreibung.
   Analoge Registrierung der Impulse unter Verwendung eines Schlitzkollimators. Die Aufzeichnung geschieht mit Hilfe eines Schreibgeräts des "Dual-Messstandes" der Firma Picker.
2. Die Colorszintigraphie.
   Sie stellt eine digitale Registrierung dar. Dabei werden fokusierende Kollimatoren verwendet. Diese führen zu einer Verbesserung der Detailauflösung in Fokusebene. Andererseits wird die geometrische Auflösung dadurch verschlechtert. Die räumliche Ausdehnung des Untersuchungszieles entscheidet über die Art des zu verwendenden Kollimators. (Wir gebrauchten einen Kollimator mit 31

wabenförmigen Bohrungen. Sein Auflösungsvermögen ist am besten zwischen Entfernungen von 4 - 10,5 cm, was dem Bereich der 50 % Isoimpulslinie entspricht.)

3. Die Photoszintigraphie.
   Ebenfalls mit Fokus-Kollimator.

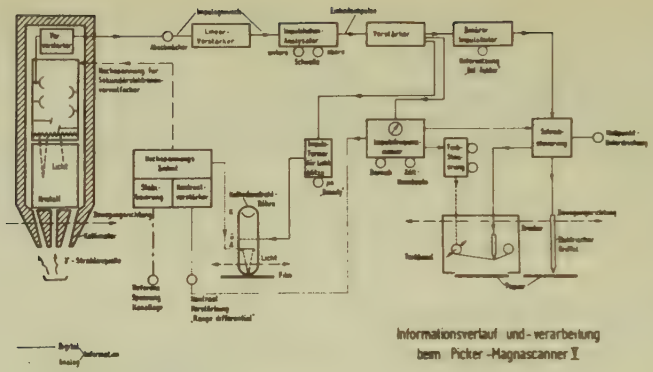
Die Messverfahren sind weiter hinten in eigenen Kapiteln noch näher beschrieben.

2. DER MESSVORGANG

1. Ausgesandte Gamma-Strahlen werden vom Kollimator ausgewählt und
2. zum Kristall (Natriumjodid, 5 Zoll Durchmesser) weitergeleitet. Beim Auftreffen der Quanten leuchtet dieser auf (er "szintilliert" - scintilla, lat: Funke), es kommt zu einem Photoeffekt: ein Elektron wird losgelöst und weitergegeben zum Elektronenvervielfacher. Hochspannungen wirken dabei beschleunigend.
3. Der Lichtimpuls ist in einen Spannungsimpuls umgeformt worden. Diese Impulse werden
4. von einem Impulshöhenanalysator, einem Impulsfilter, selektiert, durch eine untere und eine obere Schwelle. Die verwertbaren sind gleichförmig geworden und erreichen über einen Verstärker als Signale
5. drei Systeme, den Impulsfrequenzmesser, sowie die Schreib- und Photoeinrichtung, wo sie entsprechend verarbeitet werden. (Abbildung 1, siehe Seite 18.)

3. ERGEBNISSE

a. Bei der Profilschreibung mit Schlitzkollimator
   Es wurden drei Phantomkörper verwendet:
   Phantomkörper 1 mit 3,1 cm Durchmesser und 24,5 ml Inhalt,
   Phantomkörper 2 mit 1,6 cm Durchmesser und 3,2 ml Inhalt,
   Phantomkörper 3 mit 1,0 cm Durchmesser und 0,8 ml Inhalt.
   Die Registrierbarkeit wurde bei fünf verschiedenen Aktivitätskonzentrationen untersucht, nämlich bei:
   3,3 n Curie/ml
   10 n Curie/ml



Blockschaltbild des Magnascanners.

ABBILDUNG 1

Der Ablauf des Messvorgangs beim "Magna Scanner V"
Aus: SONNTAG, "Erfahrungen mit der Photoszintigraphie"

3,3 n Curie/ml
10 n Curie/ml
33 n Curie/ml
100 n Curie/ml
330 n Curie/ml

Die Profile wurden jeweils im Drei-, Sechs- und Neunzentimeter-Abstand vom Phantomkörper geschrieben. Die Abtastgeschwindigkeit des Detektors war konstant 16 cm/Minute.

Ein Plexiglasbehälter von den Ausmassen 2,6 auf 22 x 22 cm wurde über die Phantome gelegt. Dieser war mit der spezifischen Aktivität von 1,6 n Curie/ml gefüllt und imitierte als "homogene Umgebungsstrahlung" die Strahlungsintensität des den Defekt umgebenden gesunden Knochens.

Die erhaltenen Profile wurden planimetrisch ausgewertet. Die von den Kurven umschriebenen Flächen sind proporitional den Impulsraten der zugehörigen Phantomkörper.

Während Tabelle 2 (siehe Seite 19) die Untersuchungsbefunde nach rein optischer Begutachtung der Kurven aufzeigt, werden in Abbildung 2 (siehe Seite 19) die genauen Daten nach rechnerischer, d.h. planimetrischer Bearbeitung dargestellt. Die Ergebnisse sind weitgehend identisch.

In Abbildung 2 fällt auf, dass einige Messwerte kleiner Herdgrössen und Konzentrationen unterhalb des Wertes der "homogenen Umgebungsstrahlung" liegen. Die Ursache für diese Ungenauigkeit

Spezifische Aktivität in n Curie/ml	Phantom-körper	Abstand des Kollimators vom Phantom 3 cm	6 cm	9 cm
3,3	1	(+)	-	-
	2	-	-	-
	3	-	-	-
10	1	+	+	+
	2	(+)	(+)	-
	3	-	-	-
33	1	+	+	+
	2	(+)/ +	- / +	- / +
	3	- /(+)	- /(+)	- /(+)
100	1	+	+	+
	2	+	+	(+)/ +
	3	- /(+)	- /(+)	- /(+)
330	1	+	+	+
	2	+	+	+
	3	(+)/ +	(+)/ +	- / +

TABELLE 2

Ergebnis der Phantomversuche bei Profilschreibung
+ = eindeutiger Nachweis
(+) = fraglicher Nachweis
- = kein Nachweis
(Hinter dem Schrägstrich die Beurteilung des Befundes nach optimaler Einstellung auf den jeweiligen Herd.)

ist in dem statistischen Fehler sowohl der Strahlung als auch der Registrierung, sowie in der Vervierfachung minimaler Fehler bei der Flächenberechnung durch das Planimetrieren zu suchen.

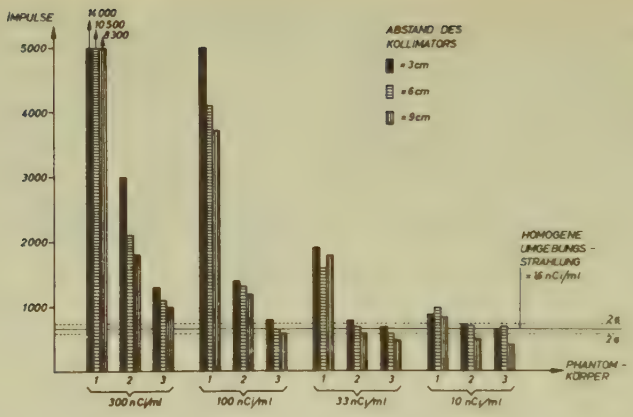


ABBILDUNG 2

Nachweisbarkeit von Defektphantomen verschiedener Grösse und Aktivität. Die aufgezeigten Werte wurden durch planimetrische Flächenberechnung der Profilkurven erhalten.

b) Ergebnis bei der Strich- und Photoszintigraphie
Fünf Phantomkörper (PK):

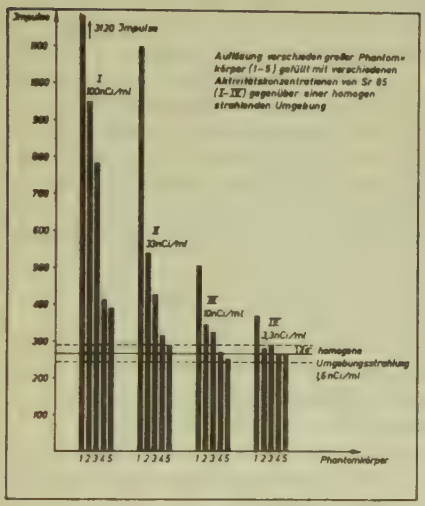
1 mit 3,1 cm Durchmesser und 24,5 ml Inhalt
2 mit 1,9 cm Durchmesser und 5,4 ml Inhalt
3 mit 1,6 cm Durchmesser und 3,2 ml Inhalt
4 mit 1,1 cm Durchmesser und 0,9 ml Inhalt
5 mit 1,0 cm Durchmesser und 0,8 ml Inhalt

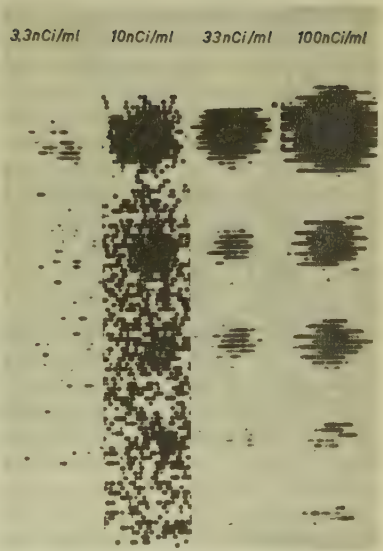
Der Abstand des Kollimators betrug 9 cm,
die Abtastgeschwindigkeit war konstant 8 cm/min.

Die Aktivitätskonzentrationen betrugen:		3,3	10	33	100 n Curie
Erkennbarkeit der PK:	1	+	+	+	+
	2	(+)	+	+	+
	3	-	+	+	+
	4	-	(+)	(+)	+
	5	-	-	-	+

TABELLE 3

Ergebnis der Phantomversuche bei der Strichszintigraphie





a b

ABBILDUNGEN 3a und b

a: Planimetrisch ausgewertete Profilkurven
b: Szintigramme der Phantomkörper

4. DISKUSSION DER PHANTOMVERSUCHE

Aus beiden Versuchsreihen geht hervor, dass auch kleine Herde mit grosser Wahrscheinlichkeit aufgedeckt werden, wenn sie sehr gut Strontium speichern. Bei mittlerer Speicherungsintensität, was der von uns auch gewählten Aktivitätskonzentration von 33 n Curie etwa entspricht, können Knochendefekte ab Kirschgrösse relativ sicher erkannt werden. Es zeigt sich, dass bei der Fahndung nach geringvolumigen Nuclidanhäufungen die Strichszintigraphie mit Hilfe der fokus-

sierenden Kollimatoren subtilere Arbeit leistet.

Die Profilschreibung erlaubt bei Herden von etwa 1 cm^3 eine sichere Diagnose nur dann, wenn diese hochaktiv sind, oder - falls sie weniger gut speichern - wenn optimal auf sie eingestellt wird. Durch dieses spezielle Zielen auf mindere Aktivitätsbezirke eines Untersuchungsfeldes gelingt es manchmal, Defekte zu ermitteln, die bei adäquater Einstellung, also auf die Zone stärkster Strahlung, nicht oder nur schlecht auszumachen waren. Das individuelle Ausrichten des Prüfgerätes auf unklare Bereiche führt zur Kontrastanhebung, die Nachweischance wird erhöht, ausserdem werden kleine Profilspitzen oft erst durch ihre Reproduzierbarkeit in Kontrollprofilen vom Verdacht des statistischen Zufallsgeschehens befreit.

Bei der Beurteilung der Messergebnisse muss man berücksichtigen, dass:
der wahre Wert einer Messung

- mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit im Bereich $x \pm 0,67$ x
- mit 68 %iger Wahrscheinlichkeit im Bereich $x \pm$ x
- mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit im Bereich $x \pm 2$ x
- mit 99,7 %iger Wahrscheinlichkeit im Bereich $x \pm 3$ x

liegt. "x" bedeutet hierbei den Messwert.
Unter $\sigma = \sqrt{x}$ versteht man die Standardabweichung, das heisst die mittlere quadratische Abweichung, oder auch Streuung des wahren Wertes.

VI. PATIENTENUNTERSUCHUNGEN

An 200 Patienten wurden insgesamt 241 szintigraphische Untersuchungen vorgenommen. Sie sind in den am Ende von Kapitel VI zu findenden Tabellen 5 und 6 nach ihren Grundkrankheiten und Skeletlokalisationen gesichtet.

Im folgenden werden instruktive Beispiele aus den verschiedenen Untersuchungsgebieten aufgeführt.

a) Positive Szintigramme bei negativem Röntgenbild:
Von grösstem Interesse sind in unseren nuklearmedizinischen Knochentests natürlich diejenigen Fälle, bei welchen trotz negativen Röntgenbefundes szintigraphisch eine einwandfrei positive Angabe gemacht werden konnte. Hieran wird der Wert für die Krebsfrüherkennung gemessen. In 25 von 241 Untersuchungen wurde dies erreicht, den grössten Anteil haben mit jeweils 6 der Schädel, die Wirbelsäule, und die Ileosacralfugen. Aus technischen Gründen können in dieser Dissertation nur wenige Röntgenbilder gebracht werden, daher sei lediglich auf das in Abbildung 5 angeführte Beispiel verwiesen.

b) Korrektur von röntgenologischen Angaben:
Das Röntgenbild liefert Konturen, wie sie vom Szintigramm nicht in gleicher Schärfe wiedergegeben werden können; bei diesem ist nur mit einer Bereichsdiagnose zu rechnen, die getrennte Auflösung von Wirbelanhang ist zum Beispiel nicht möglich. Andererseits wird nur durch das Szintigramm die Aktivität innerhalb eines Herdes oder seiner Randzonen aufgeklärt. Letztere bleiben röntgenologisch besonders oft verborgen, während sie durch Scannen entlarvt werden. So kommt es zur Korrektur des Röntgenbefundes im Sinne einer Erweiterung. Die Abgrenzung zum gesunden Knochen geschieht naturgetreuer.
Die in Abbildung 4 festgestellte Expansion wäre röntgenologisch bestenfalls durch häufige Kontrollen eruierbar gewesen.
Das Sr^{85} übermittelt am häufigsten an der Wirbelsäule die Verbesserung eines Röntgenbefunds. Oft zeigt es überraschend den Befall benachbarter Wirbelkörper, angrenzender Rippenpartien oder ganzer Wirbelsäulenabschnitte (Abbildung 5).

c) Detailerkennbarkeit:
Circumscripte Defekte können nur entdeckt werden, wenn sie nicht weniger als 1,5 - 1 cm Durchmesser haben. Da neben ihrer Aktivität auch ihre Lage über die Erkennbarkeit entscheidet, werden peripher und womöglich an platten Knochen liegende eher gesehen.

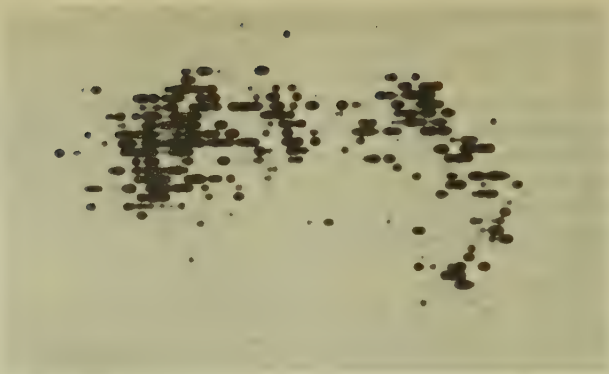


ABBILDUNG 4

55, o. Zustand 5 Jahre nach Entfernung eines Osteochondroms des os sacrum. Nachbestrahlt. Die Randzonen reichen in die röntgenologisch s schwer zu erforschende Gegend der Ileosacralfugen: nur rechts wird eine Progredienz festgestellt. Die spangenförmige Ausdehnung der sarkomatösen Entartung nach beiden Seiten zeigt erst das Szintigramm.

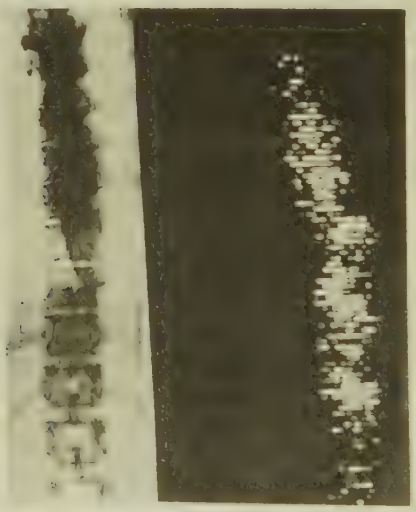
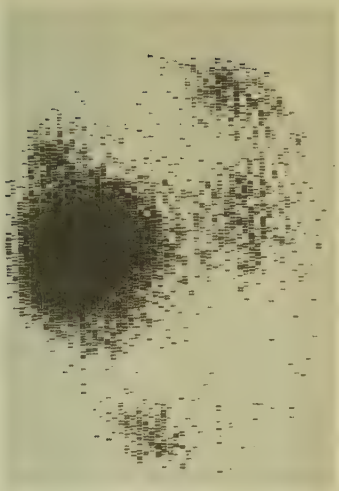


ABBILDUNG 5

43, ♀. Collumcarzinom
Szintigramm: diffuse Metastasierung,
Röntgen: nur die Bogenwurzel des 9. BWK links fehlt. Erster Hinweis durch stark überhöhte Profilkurve.



ABBILDUNGEN 6a und b

Das Kalottenpräparat zeigt beim Röntgen eine Menge Osteolysen. Sie unterscheiden sich in ihrer Aktivität und bilden sich entsprechend ab. Einige sind völlig "ausgestanzt" und bleiben trotz optimaler Einstellung negativ = b.

Rippen, Scapula und Schädelkalotte sind, so gesehen, die günstigsten Lokalisationen.
Kleine Speicherungs-"Flecken" führen nur zu geringen Profilveränderungen. Diese müssen ihre Signifikanz in Kontrollprofilen oder im Scan beweisen.

d) Seitenlokalisation:
In Abbildung 18 ist eine Osteolyse im rechten Humeruskopf durch das gegenüber der linken Seite 2,2-fach erhöhte Profil zu erkennen. Der kleine, aber gut einlagernde Prozess wird im Photoscan klar umrissen wiedergegeben. Ebenso reproduzieren sich ein Ewig-Sarkom des Oberschenkels und ein Osteom des Radius, beide Profilkurven sind in Abbildung 18 aufgeführt.

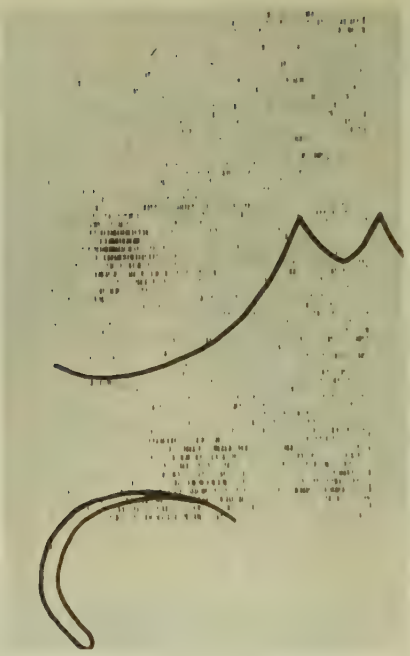


ABBILDUNG 7

66, ♀. Solitärer Defekt 8. Rippe rechts, bekannt. Er hebt sich im Szintigramm sehr gut aus seiner Umgebung ab. Die Frage, ob Osteom oder pathologische Fraktur, kann nicht beantwortet werden.

ABBILDUNG 8

Zwei eng benachbarte Profilspitzen (Abbildung 22) werden auch im lokalen Szintigramm als zwei isolierte Herde dargestellt.

ABBILDUNG 9

50, ♀. Mamma-Ca. Kleine Osteolyse im rechten Humeruskopf. Ihr hoher Expansionsdrang zeigt sich in der starken Strontiumeinverleibung, durch welche eine Radiatio veranlasst wird.

ABBILDUNG 10

38, ♀. Osteom im rechten Radius, identischer Röntgenbericht. Impulsrate rechts zu links: 8 : 1.
Am linken Knöchel wird ebenfalls ein (unbekanntes) Osteom gefunden.

e) Der Nachweis mit Radio-strontium bleibt aus:
Wenn die Ränder der abgesuchten Herde nicht auf den Tumor reagieren (siehe oben). So konnten manche röntgenologisch bekannte Defekte nicht bestätigt werden. Darunter sind einige auffällige Beispiele:

a' : Drei Hypernephrom-Osteolysen von Faustgrösse in Schädeldach, Beckenschaufel und Tibia bei verschiedenen Patienten.
b' : Einige bis ei-grosse Osteolysen bei Mamma-Ca, im Sitzbein (2 Fälle) und im Femur.
c' : Ausgestanzte Metastasen, meist in der Kalotte.
d" : Ein zusammengesinterter Halswirbel bei M. Hodgkin.
e' : Bei 5 von 18 multiplen Myelomen negatives Szintigramm.
f' : Bei allen abgeheilten Knochenerkrankungen.

ABBILDUNG 11

33, o. Ewing-Sarkom im linken Oberschenkel. Vor 4 Jahren faustgrosser Tumor aus dem oberen Teil des Femur entfernt, er ist jetzt szintigraphisch stumm. Das Rezidiv wird besser abgegrenzt als röntgenologisch.

f) Über osteoplastischen Metastasen und primären Knochengeschwülsten werden meist hohe Impulsfrequenzen gemessen, eine Tatsache, die jedoch zur diagnostischen Differenzierung nicht ausreicht. Auf die hohe Speicherungsquote bei Osteosarkomen wurde schon hingewiesen. Abbildung 21 zeigt eine osteoplastische Metastase eines Bronschialkarzinoms, das sich aufgrund seines hohen Strontiumgehalts bestens aus der Umgebung abhebt.

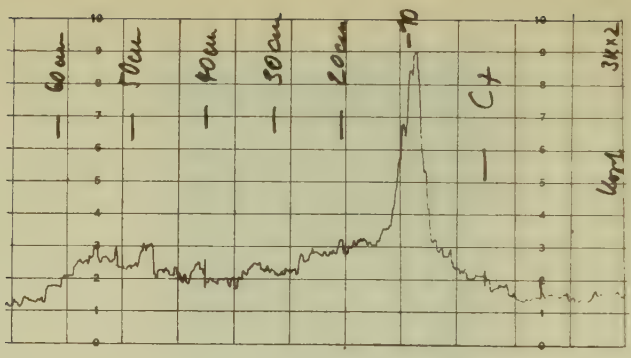


ABBILDUNG 12a

Profil

ABBILDUNG 12b

Szintigramm einer osteoplastischen Metastase eines Bronchial-Carcinoms im 4. BWK, 64, o. Einziger Röntgen-Hinweis: Fehlen einer Bogenwurzel im Tomogramm.

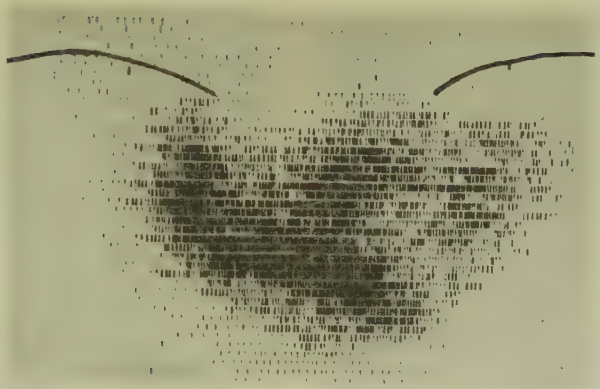


ABBILDUNG 13

24, ♀. Osteosarkom des Beckens. Profil in Abbildung 5. Auffällige Aktivitätsunterschiede des grossen Defekts. Durch sie Auswahl des Zielgebiets für Biopsie. Unterstützung des Röntgenbilds durch exakte Ermittlung der Herdgrenzen.

g) Indirekter Tumornachweis.
Da das Strontium nicht von den Geschwulstzellen, sondern von der auf den Tumor osteogenetisch reagierenden Randzone aufgenommen wird, handelt es sich bei der Knochenszintigraphie folglich um einen indirekten Tumornachweis. Dies beweisend muss sich die Geschwulst selbst, bei Anreicherung von spezifischem Nuklid, szintigraphisch kleiner darstellen als im vergleichbaren Sr^{85}-scan.

h) Schliesslich sei noch erwähnt, dass neben dem multiplen Myelom auch andere Systemerkrankungen zu wertbaren Ergebnissen führen: 2 Leukämien, 4 Morbus Hodgkin mit Knochenmanifestationen. Eine Primär-chronische Polyarthritis und 2 Morbus Bechterew ergaben ebenfalls positive Befunde. Die Herkunft einer hohen Speicherungsquote über einem Mandibularbogen konnte nicht geklärt werden: eine vor kurzem stattgefundene Zahnextraktion konkurrierte dabei mit einer Aktinomykose.

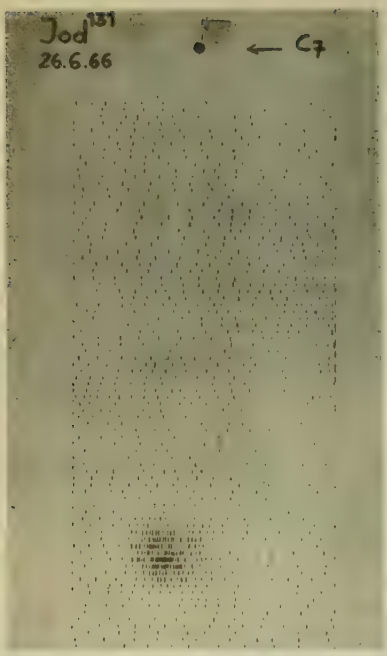


ABBILDUNG 14a und b

54, o. Struma maligna.
Beim Grössenvergleich der Szintigramme mit Jod^{131} und Sr^{85} - im Abstand von 10 Tagen angefertigt - gibt das Strontium die grössere Ausdehnung des Gesamtkomplexes = Tumor + Knochenreaktion, zu erkennen. (Bei dem Patienten ist ein Jahr vorher eine Jod^{131}-Therapie durchgeführt worden.)

1. Strahlenbelastung

Bei der Applikation von 100 µ Curie Strontium^{85} beträgt die Ganzkörperbelastung zwischen 0,6 rad (SKLAROFF, CHARKES 1964) und 2,3 rad (ROSENTHALL, 1965). Diese resultiert aus der Halbwertszeit von 65 Tagen und der Intensität der Gamma-Strahlen von 0,513 mev. Die maximale Knochenbelastung wird von SKLAROFF auf 1-6 - 4,6 rad geschätzt.

Die Internationale Strahlenschutz-Kommission fordert als obere Grenze der zulässigen Strahlenbelastung 0,3 rad pro Woche bei einer 13-wöchigen Exposition. Nach den Angaben von BAUER (1959) wird dieser Wert bei der Dosierung von 1 μ Curie pro kg Körpergewicht nicht erreicht.

Bei kurzfristigen Kontrollen bereits bekannter Herde, sowie bei jugendlichen Patienten sollte die Dosis geringer veranschlagt werden. Schwangere wurden nicht untersucht, sonst sind keine Kontraindikationen bekannt.

2. Ganzkörper-Profilschreibung

Als Suchmethode für "heisse", das sind intensiv γ-strahlende, Knochenbezirke hat sich unsere Ganzkörper-Profilschreibung ausgezeichnet eingeführt. Bevor sie verwandt wurde, konnte lediglich mit dem Impulsratenanzeiger, unterstützt durch einen mit ihm gekoppelten Heulton, punktweise nach Aktivitätsansammlungen gefahndet werden. Diese Methode genügt zur Orientierung in umschriebenen Bereichen, bei einzelnen Organen oder stationären Messungen. Für die Knochendiagnostik mit ihrem ausgedehnten Arbeitsfeld ist sie jedoch ungenügend, da sie einen enormen Zeitaufwand bedingt und hierbei die Detailerkennbarkeit leicht dem Zufall unterworfen ist.

Das Profil wurde mit einem normalen Analogschreiber vom Pikker Dual-Messgerät aufgezeichnet. Dieser gehört nicht zur serienmässigen Ausstattung des Picker Magna Scanners V, kann jedoch leicht an diesen angeschlossen werden. ("Analog"-schreibung deshalb, weil die den Ausschlag des Linienschreibers bestimmende Spannung analog der vom Detektor in einer bestimmten Zeit registrierten Impulszahl ist.)

Fokusierende Lochkollimatoren eignen sich nicht zur Profilmessung, da bei ihnen die Analyse der Speicherungsquoten im Wesentlichen auf die Fokusebene beschränkt ist und das Ergebnis nur eine schmale senkrechte Körperschnittfläche repräsentiert.

Wir benützten statt dessen einen selbst-entwickelten Kollimator mit einem Schlitz von 10 cm Länge und 1 cm Breite. Die dadurch gegebene Abtastbreite erlaubt die Aufklärung der Aktivitätsverhältnisse der Wirbelsäule durch ein einziges medianes Abfahren, ebenso durch nur eins bei den Extremitäten. Randpartien des Skelets werden parallel zur Medianen streifenweise überprüft. Nachdem dies entlang der Körperlängsachse geschehen ist, wird an breiteren Knochenteilen (Schädel, Schultergürtel, Becken) noch ein Querprofil geschrieben. Dieses liefert die zweite Hilfslinie zur genauen Ortsbestimmung eines Herdes mit erhöhter Strontiumspeicherung.

Zur Profilschreibung liegt der Patient auf dem Bauch - dadurch

weniger Strahlendämpfung durch weiches Gewebe -, die Lendenlordose wird durch Unterlagen ausgeglichen: der Detektor soll im geringsten Abstand über die Körperoberfläche wandern. Die Weite des Schlitzes bedingt eine mangelhafte Präzision durch unvollkommene Abschirmung von Streustrahlung. Sie wird durch grösstmögliche Annäherung an das Objekt abgeschwächt. Die Abtastgeschwindigkeit beträgt konstant 16 cm/min, daraus ergibt sich eine Gesamtschreibdauer von 20 - 30 min.

Zur besseren späteren Orientierung wird über die Wirbelsäule ein biegsames Zentimetermassband gelegt, Zentimeter 1 stimmt mit dem siebenten Halswirbel überein. Alle 10 cm werden Markierungen auf das Registrierpapier des Schreibers übertragen. Auch im übrigen Skeletgebiet wird ausreichend markiert. Eine peinlich genaue Markierung erlaubt hohe Zielsicherheit bei der oben genannten Ortsbestimmung.

Der Registrierbereich wird so gewählt, dass die zu erwartende Impulsrate gerade noch aufgezeichnet werden kann. Das dadurch erreichte Kontrastmaximum lässt oft auch kleine Abweichungen von der Normalkurve (siehe unten) signifikant werden. Den nivellierenden Effekt der statistischen Mittelung durch das Variieren der "Zeitkonstante" nutzt man aus, um die geschriebene Kurvenlinie übersichtlich werden zu lassen. "Zeitkonstante" ist die Zeit, in der ein Vollausschlag auf der Impulsratenskala auf 63 % zurückfällt.

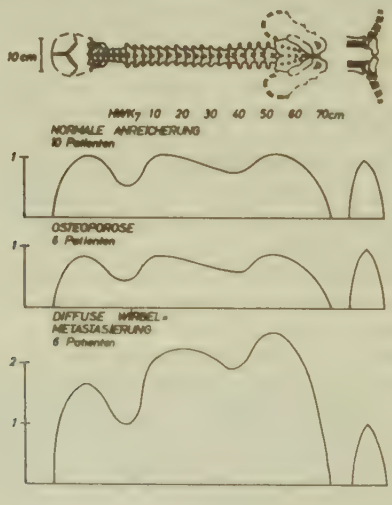


ABBILDUNG 15

Aktivitätsverhältnisse bei Ganzkörperprofilen, bezogen auf die Fersen

Will man eine Profilkurve nach pathologischen Gesichtspunkten deuten können, muss man sich über das Aussehen einer Normalkurve im klaren sein. Abbildung 1 zeigt eine solche in Gegenüberstellung zu krankhaften Abweichungen. Ihre genauen Daten sind in Tabelle 4 zu finden. Wir ermittelten sie durch Profilschreibung bei 10 Menschen, die röntgenologisch und klinisch nicht verdächtig waren auf irgendwelche Störungen des Knochenstoffwechsels.

Bei jeder Untersuchung wurden beide Fersen zusammen gemessen. Dieser Messwert lieferte uns einen Bezugspunkt, anhand dessen wir rein zahlenmässig und nicht nur durch optische Begutachtung eine Abweichung von der Standardkurve bestimmen konnten (Tabelle 4). Die Fersen eignen sich aus zwei Gründen dazu: erstens überprüft hier der Detektor eine ähnlich grosse Knochenmasse wie über der Wirbelsäule (ROSENTHALL 1964), was bei der Entlarvung von diskreten diffusen Wirbelprozessen von Bedeutung sein kann (siehe unten), zweitens prädestiniert sie der auffallend seltene metastatische Befall dazu. (Bei unseren 200 Patienten wurde ein solcher nicht beobachtet.)

Bei solitärem Wirbelbefall ist es ausserdem aufschlussreich, die verschiedenen Impulswerte der Wirbelsäule untereinander zu vergleichen. Hinweise auf das Vorhandensein und den Schweregrad der Störungen liefert ein Vergleich mit den in Tabelle 4 aufgezeigten Bezugswerten zur mittleren Brustwirbelsäule (= 10 cm).

Normalkurve

Wirbelsäule zu 10 cm	C_7 10 cm	10 cm 10 cm	20 cm 10 cm	30 cm 10 cm	40 cm 10 cm
Mittelwert	0,56	1,00	0,92	0,92	0,79
Standardabweichung	± 0,05	± 0,00	± 0,12	± 0,08	± 0,13

Normalkurve

zu Fersen (F)	Kopf F	C_7 F	10 cm F	20 cm F	30 cm F	40 cm F	50 cm F	60 cm F
Mittelwert	0,97	0,56	1,07	0,93	0,92	0,86	1,00	0,80
Standardabweichung	± 0,28	± 0,14	± 0,19	± 0,17	± 0,17	± 0,29	± 0,32	± 0,38

Osteoporosekurve

zu Fersen (F)	Kopf F	C_7 F	10 cm F	20 cm F	30 cm F	40 cm F	50 cm F	60 cm F
Mittelwert	0,57	0,33	0,67	0,61	0,53	0,46	0,46	0,56
Standardabweichung	± 0,16	± 0,09	± 0,11	± 0,13	± 0,13	± 0,18	± 0,18	± 0,16

TABELLE 4

Mittelwerte der Aktivitätsverhältnisse von 10 Normalkurven und 8 Osteoporosekurven, bezogen auf die Fersen, bzw. auf die mittlere BWS (= 10 cm)

Es ist in der Regel recht einfach, aus dem erhaltenen Profil auf den ersten Blick umschriebene Bezirke mit grosser Wachstumstendenz, solitäre Herde hoher Osteogenese und entsprechend erhöhtem Strontiumeinbau herauszulesen. Abbildung 2 bietet dazu einige eklatante Beispiele.

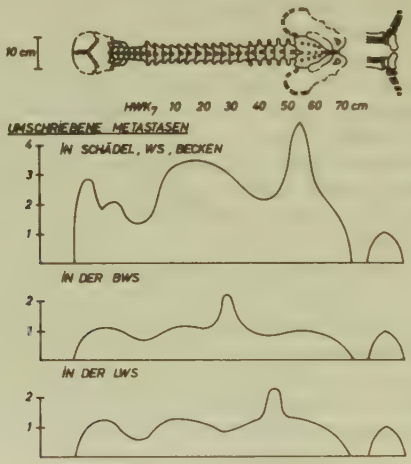


ABBILDUNG 16

Typische Profilkurven bei intensiv speichernden solitären Knochendefekten.
Die Wirbelsäule des obersten Profils weist auf ein ausgedehntes Geschehen hin. Es wurde autoptisch gesichert.

Ungleich schwieriger ist es dagegen, ein Geschehen von grosser Ausbreitung zu erkennen, wie es zum Beispiel eine diffuse Metastasierung der Wirbelsäule darstellt. In diesem Fall imponiert eine plateauhafte Anhebung des Wirbelsäulenabschnitts der Kurve (Abbildungen 15 und 16), die durch Vergleich mit dem Fersenwert klar bestimmt werden kann: hier steigt das Verhältnis der Ferse zur Wirbelsäule von normal 1 : 1 auf 1 : 2 und darüber. Nicht immer verändert es sich so augenfällig. Im allgemeinen lässt sich nach unseren Erfahrungen sagen, dass von einer Erhöhung um etwa 30 % des Standardverhältnisses zur Ferse ein Verdacht auf pathologische Vorgänge erhoben werden kann.

Röntgenologisch gelingt es nicht immer, eine allgemeine Osteo-

porose von einer diffusen, diskreten Wirbelmetastasierung differentialdiagnostisch abzugrenzen. Dafür ist hier eine Möglichkeit erkannt worden: durch den Vergleich der jeweiligen Fersenverhältnisse. Von den Umbauvorgängen bei der Osteoporose werden auch die Fersen in ähnlicher Weise betroffen (QUIMBY, 1958). Infolge davon steigt der Fersenwert etwas über den der Wirbelsäule (Tabelle 4 und Abbildung 15). Einen krassen Gegensatz dazu bildet die Relation bei ausgebreiteten Wirbelprozessen (Abbildungen 15 und 16).

Bei seitenlokalisierten Defekten gibt der Impulsratenvergleich mit der gesunden Gegenseite in der Regel einen eindeutigen Hinweis. Abbildung 17 bringt dazu ein instruktives Beispiel.

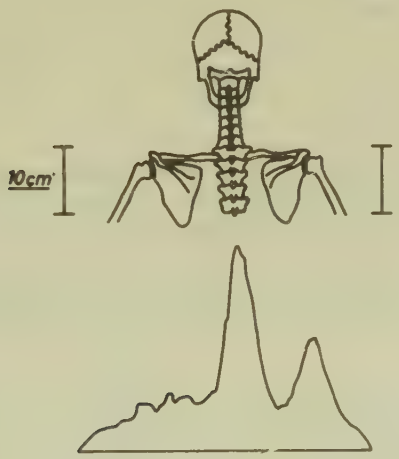


ABBILDUNG 17

Die Destruktion im rechten Humeruskopf einer 50-jährigen Frau mit Mamma-Ca wird im kontralateralen Seitenvergleich des Querprofils klar erkannt.

An den Extremitäten erreichen diese Relationen oft beeindruckende Werte (Abbildung 18). An den Gelenken wird ein erhöhter Sr^{85}-Umsatz immer festgestellt. Auch hier ist der kontralaterale Befund heranzuziehen.

Die enorme osteogene Aktivität der Osteosarkome wird durch die Testprofile demonstriert. Abbildung 19 gibt einen Paradefall wieder.

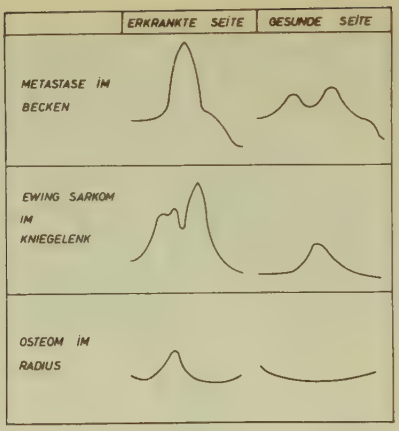


ABBILDUNG 18

Seitendifferierende Impulsraten bei verschiedenen Defekten. Die Bekkenmetastase speichert Strontium 2,4-, das Ewingsarkom 5,3-, das Osteom 8-mal soviel wie die intakte Gegenseite.

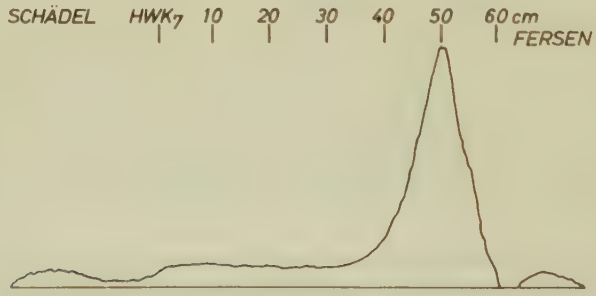


ABBILDUNG 19

Osteosarkom des Beckens bei einer 24-jährigen Frau. Es speichert wesentlich mehr als die Fersen. Das zugehörige Szintigramm = Abbildung 13.

Die Plasmozytome (oder multiplen Myelome) werden häufig wegen ihrer geringen osteoplastischen Antwort auf den Knochenbefall als

undankbare Objekte für die Isotopendiagnostik bezeichnet (ERJAVEC 1964, ROSENTHALL 1964). In einigen Fällen mussten wir dem zustimmen, in anderen war der Strontiumtest so eindeutig positiv wie in Abbildung 20.

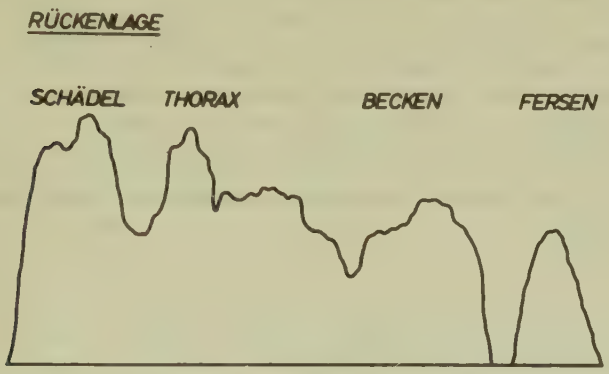


ABBILDUNG 20

59, ♀, Multiples Myelom. Die röntgenologisch gut erkennbaren Befunde in Schädel und Wirbelsäule fallen auch im Strontium-Profil auf.

Die früher erwähnte Schwäche des Schlitzkollimators in Bezug auf Präzision lässt die Frage nach seiner Trennschärfe aufkommen. Abbildung 21 gibt darauf eine erfreuliche Antwort! Beide Spitzen in der Wirbelsäule wurden durch das nachfolgende Colorszintigramm (Abbildung 8) vom Verdacht des Zufallcharakters ihrer Entstehung befreit.

Zusammenfassend können also folgende Vorteile der Ganzkörper-Profilschreibung genannt werden:

1. sie ermöglicht eine rasche Orientierung über die Anreicherungszustände des Sr^{85} im Skelet,
2. verhilft der anschliessenden szintigraphischen Untersuchung zur Zielsicherheit in der Herdsuche, und damit zu Zeitgewinn,
3. unterstützt die Fahnung nach umschriebenen Wirbeldefekten durch Impulsvergleich mit gesunden Nachbarwirbeln,
4. hilft differenzieren zwischen allgemeiner Osteoporose und generalisiertem Wirbelbefall durch das unterschiedliche Fersenverhältnis,
5. schafft gute Aufklärung bei seitenlokalisierten Prozessen,
6. verfügt über genügende Trennschärfe,

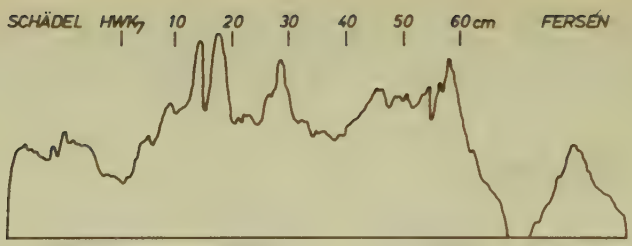


ABBILDUNG 21

56-jährig, ♀, Mamma-Ca. Beide Spitzen in der BWS wurden szintigraphisch als Pflaumengrosse Destruktionen abgebildet, deren Abstand etwa 5 cm betrug.

7. eignet sich zu Verlaufskontrollen, denn
8. sie liefert ein quantitatives Impulsbild.

Die Nachteile sind folgende:

1. Durch kleine oder schwach speichernde Herde hervorgerufene Kurvenänderungen bleiben oft im Bereich der Standardabweichungen und werden manchmal erst an ihrer Reproduzierbarkeit in Kontrollprofilen erkannt.
2. Sr^{85}-Ausscheidungen in den Darm überlagern oft die dortige Knochenaktivität. Erst spätere Kontrollprofile geben hier Klarheit.
3. Ein gutes Profil kann erst zwei Tage nach der Injektion von Sr^{85} gemacht werden, da der durch Ablagerung in Darm und Weichgewebe erhöhte Strahlungshintergrund den Kontrast abschwächt.

3. Die Colorszintigraphie

Szintigraphie ist eine besondere Form der Datenverarbeitung. Die Daten werden vermittels radioaktiver Strahlen erhalten. Sie wollen Aufschluss geben über den Verteilungsmodus verabreichter Radioisotope, sofern diese selektiv von Organen angereichert werden. Von den radioaktiven Strahlen können nur γ-Impulse registriert werden, da nur sie über genügend Reichweite verfügen, um von aussen messbar zu sein. Sie werden im "scanning"-Verfahren (to scan = abtasten) von Szintigraphen gezählt. Jedes vom Detektor aufgenommene γ-Quant erzeugt einen Spannungsimpuls, welcher nach der in Abbildung schematisch dargestellten Weise weitergeleitet und verarbeitet wird.

Die Wiedergabe der vom Detektor gesammelten Informationen, die Speicherung der Daten, wird technisch auf folgende Art bewerkstelligt:

Rasterförmig wandert der Detektor über das gewählte Untersuchungsfeld und nimmt γ-Strahlen, die aus einer bestimmten Richtung und Tiefe kommen auf (er ist mit einem fokusierenden Kollimator bestückt, der unerwünschte Quanten im Blei absorbiert). Die Impulse werden entweder durch Bedrucken von Papier oder Belichtung von Film umgewertet. Mit beiden Vorrichtungen ist der Detektor starr verbunden, um eine Identität der Aufzeichnung mit der Abtastung zu erreichen, nur so wird ein genaues Verteilungsmuster der Radioaktivitäten erhalten.

Die Dichte der Strichmarken auf dem Papier ist ein Mass für die Impulsfrequenz über dem abgetasteten Bereich. Hat das Auge die Möglichkeit, die einzelnen Striche, die über dem Impulsmaximum geschrieben wurden, gerade noch von einander zu trennen, so sprechen wir von einer "adäquaten" Einstellung des Messgeräts. Eine solche Aufzeichnung beinhaltet prinzipiell alle erreichbaren Informationen. Anders bei "optimaler" Impulsmarkierung: sie ist auf geringe Aktivitätsanhäufungen in der Nachbarschaft von bekannten grösseren Herden, die dabei "übersteuert" werden, ausgerichtet. Hier begnügt man sich mit einer Teilinformation.

Das menschliche Auge verfügt allerdings nicht über genügend Trennschärfe, um den vollen Informationsgehalt eines reinen Strichszintigramms aufzuschlüsseln, es entgehen ihm noch durchaus signifikante Unterschiede der Impuls- beziehungsweise Strichdichte. Ihm kommen folgende Modifikationen der szintigraphischen Niederschrift zu Hilfe:

1. die Verwendung von Farben,
2. das Cutoff-Verfahren.

Der Fortschritt in bezug auf die Schwarz-Weissszintigraphie ergibt sich aus der Tatsache, dass das Auge Farbunterschiede weitaus besser diagnostizieren kann als Strichabstände. Die Unterscheidbarkeit von Impulsratendifferenzen verbessert sich um das etwa 3-fache. Sie liegt oberhalb der Impulsfrequenz von 300/min im Bereich der Standardabweichung, - unterhalb jener nimmt die Fehlbeurteilung zu (MALLARD, 1964).

Der technische Vorgang der Colorszintigraphie (beim Picker Magna Scanner V): ein Band mit acht Farben (nach Weiss und Schwarz kommen in spektroskopischer Reihenfolge Violett, Blau, Grün, Gelb, Orange und Rot) ist unter dem Druckstift des Schreibers beweglich angebracht. Es verschiebt sich, vom Impulsfrequenzmesser gesteuert, mit steigender Impulsaufnahme zum Rot hin.

Da die acht Farben für den gesamten jeweiligen Impulsratenbereich zur Verfügung stehen, ist jede Farbe bei der Wiedergabe eines

Achtels oder 12,5 % des Maximalwerts herangezogen. Innerhalb eines durch eine Farbe markierten Areals ist eine weitere Differenzierung durch die optische Auflösung der Strichdichte möglich.

Die untersten 12,5 Prozent der Frequenzbreite werden nicht sichtbar ausgedrückt, denn hier läuft unter dem Druckstift der weisse Farbanteil, welcher sich auf dem eissen Registrierpapier natürlich nicht abzeichnet. Diese als "cutoff" bezeichnete Methode gewährt eine grössere Übersicht im Szintigramm, da somit die Intensitätsquote nicht interessierender Randgebiete als Schwellenwert vorgegeben wird. Zur Unterdrückung einer noch höheren Umgebungsstrahlung, d.h. zur Eliminierung des störenden Hintergrunds allgemein angehobener Körperaktivität kann auch ein höherer Schwellenwert über einen Schalter "background-cutoff" festgesetzt werden. Auf diese Weise erhält man schärfere Grenzen, der Kontrast innerhalb des szintigraphisch "beredten" Bezirks wird dadurch nicht verändert.
Aus technischen Gründen können in dieser vorliegenden Arbeit keine Farbszintigramme wiedergegeben werden.

4. Photoszintigraphie

Neben den Einrichtungen für mehrfarbige Papierszintigraphie und Profilschreibung verfügt der Picker "Magna Scanner V" über die Möglichkeit der photoszintigraphischen Registrierung. Die Belichtung eines Röntgenfilms (in unserem Fall "Kodak Regulix") geschieht synchron mit der Papierbeschriftung und in der gleichen rasterförmigen Weise, da die Photoanlage auf den Tragarm, der Kollimator und Papierschreiber starr verbindet, aufgesetzt ist.

Durch eine unabhängige Handhabung der Photoeinrichtung wird vermieden, dass das Photoszintigramm lediglich ein Schwarz-Weiss-Abklatsch des Farbscans wird, sondern eine weitere Art der Datenverarbeitung darstellt. Damit wird eine Verminderung des Informationsverlustes erreicht. (So wird der Hauptforderung bei der Untersuchung mit radioaktiven Stoffen entsprochen, denn Geringhaltung des Informationsverlustes heisst letztlich Senkung der Dosis, also Herabsetzung der Strahlenbelastung.)

Der Röntgenfilm wird punktförmig belichtet, der Durchmesser eines Punktes beträgt im Mittel 3,3 mm. Die Stärke der Schwärzung sowie der Abstand bzw. die Überlappung der Punkte erlauben eine semiquantitative Auswertung. Jeder vom Analysator (Abbildung 1) kommende Impuls erzeugt in der Kathodenstrahlröhre einen Lichtblitz. Seine Helligkeit und Einwirkzeit sind verantwortlich für die Schwärze des durch ihn erzeugten Punktes. Die Zeitdauer eines Lichtblitzes wird mit Hilfe eines Kontrastreglers ("density", Abbildung 1) vorbestimmt, sie wird ebenso individuell gewählt wie der Schwärzungsbereich ("range

differential", Abbildung 1), zwischen heissester und gerade noch abzubildender niedrigster Impulsfrequenz. In Anlehnung an den bereits in der Colorszintigraphie verwendeten Begriff bezeichnet man eine Einstellung als "adäquat", wenn über dem Impulsratenmaximum der Sättigungsbereich der Schwärzung nicht erreicht ist.

Da der Film einseitig belichtet und die Stärke des Lichtstrahls durch Absorption im Schichtträger abgeschwächt wird, ist die Schwärzung eines weiteren, darunterliegenden Films schwächer, und so fort. Dadurch können Bezirke, die im ersten Film homogen geschwärzt wurden, in weiteren aufgelöst werden (Abbildung 22). Das gleiche lässt sich im Bedarfsfall durch Umkopieren auf unterschiedlich hartes Papier bei wechselnden Belichtungszeiten erreichen. Dadurch wird die Aufschlüsselung einer abgebildeten Fläche nach Art eines Isoimpulslinienmusters erhalten. (Ausserdem können auf diese Weise eventuelle Einstellungsfehler später korrigiert werden.)

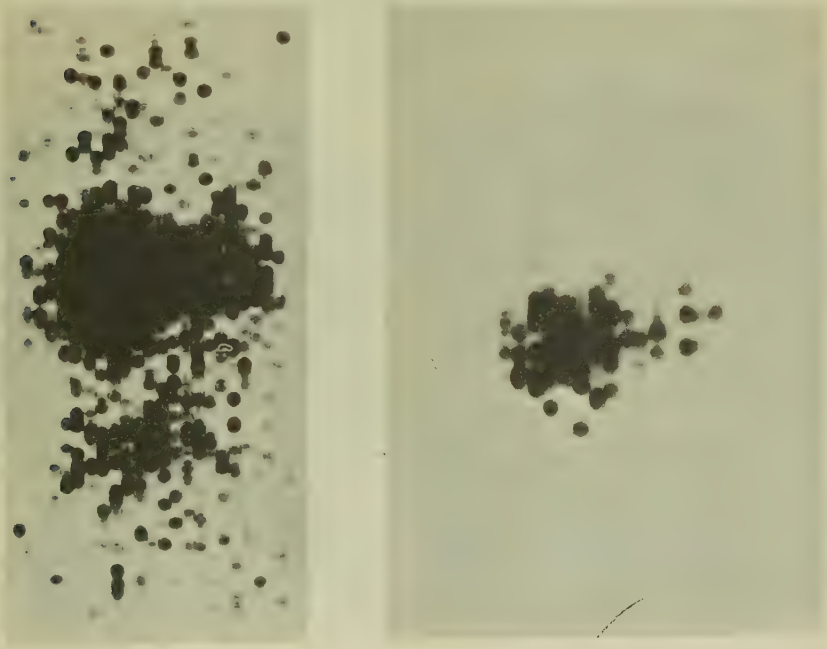


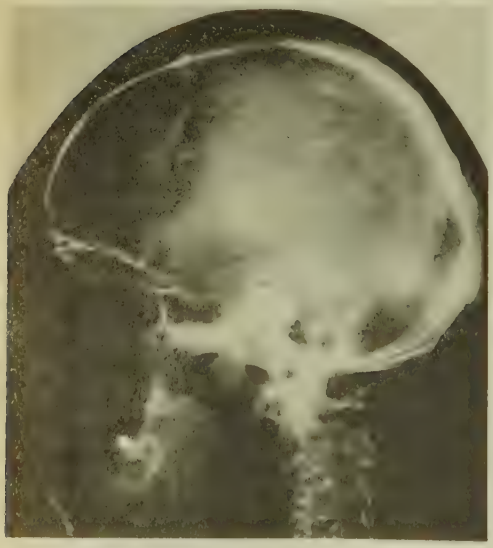
ABBILDUNG 22 a und b

Belichtung zweier übereinander liegender Filme. Das in a homogen geschwärzte Feld wird in 2. Film aufgelöst.

Photoszintigramme werden in der Regel mit Papierscans zusammen geschrieben. Nur in eiligen Fällen ist es günstiger, sich mit dem Photoscan zu begnügen, da der Belichtungsvorgang im Gegensatz zum Schreibmechanismus trägheitslos ist und beliebig schnell gehandhabt werden kann.

Photo- und Papierszintigramm werden zusammen ausgewertet, sie liegen im gleichen Grössenverhältnis vor, sie zeigen das abgebildete Objekt im Massstab 1 : 1. Um beide zur Deckung bringen zu können, ist es unbedingt notwendig, Markierungen an den Papierrand anzubringen, die auch auf dem Photo zu sehen sind. (Während es allerdings empfehlenswert ist, die Körpermarkierungen nur auf dem Papierscan anzubringen, da die lichtstarken Markierungsblitze grosse Flekken auf dem Film hinterlassen.)

Mit bestimmten Verfahren (zum Beispiel mit einem "Log Etronic"-gerät) können die Photoszintigramme auf das zugehörige Röntgenbild übertragen werden. Die Schwierigkeiten des verschiedenen Massstabes müssen dabei phototechnisch überwunden werden. In den Abbildungen 23 a und b ist dies erreicht worden.



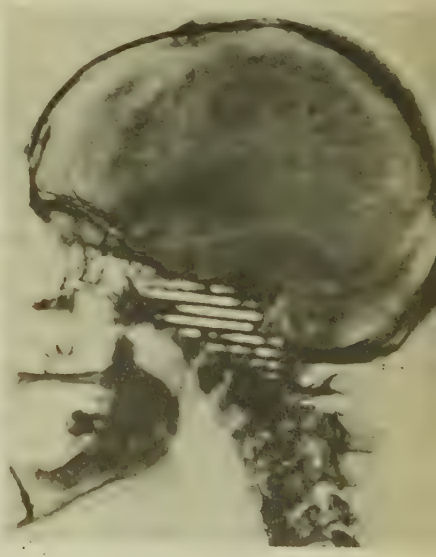


ABBILDUNG 23 a und b

57, o. Epipharynx-Carzinom. Nur neurologische Ausfälle deuten auf das Übergreifen in die mittlere Schädelgrube hin, das szintigraphisch gesichert wird. Das Photoscan wurde im "Log Etronic"-Verfahren auf das Röntgenbild projiziert (Abbildung b)

Zusammenfassend lässt sich sagen:
Das Photoszintigramm enthält eine Vielzahl an Informationen. Ein unter Umständen erheblicher Zeitaufwand ist allerdings notwendig, um Informationen herauszukristallisieren, die über die des Papierszintigramms und der einfachen Betrachtung des nicht "aufbereiteten" Photoscans hinausgehen.

5. Makroautoradiographie

Bei einigen unserer Patienten, von denen wir positive lokale Szintigramme besassen, kam es zu einer Autopsie. In solchen Fällen liessen wir uns Stücke der für uns interessanten, d.h. vorher szintigraphisch dargestellten, Knochenbezirke geben. In der Regel war noch eine ausreichende Menge strahlender Substanz im Knochengewebe vorhanden und zwar Sr^{85} und Sr^{89}, das ersterem stets in Spuren zugesetzt war.

Strontium^{89} ist ein reiner Beta-Strahler (Halbwertszeit 51 Tage) und eignet sich somit besser zur Herstellung von Autoradiogrammen als das Gamma-strahlende Sr^{85}, da es durch die sehr kurze Reichweite der Beta-Strahlen nicht zu einer ausgedehnten Streuung und damit diffusen Schwärzung des Films kommen kann.

Die Schnittfläche der Knochenstücke war möglichst durch das Zentrum der Herde gelegt. Nachdem das Präparat in Formalin fixiert und mit einer wasserdichten Hülle überzogen war, wurde es auf einen folienlosen Film gelegt. Unter mässigem Druck rutschfest und lichtdicht verpackt blieb es dort je nach der in ihm vorhandenen Aktivität zwischen zehn und dreissig Tagen. In dieser Zeit wurde der Röntgenfilm von den Beta-Strahlen geschwärzt. Das Ausmass der "Belichtung" ist abhängig von der Strahlungsintensität. Über die Verteilung der Aktivität, d.h. über die Anordnung und Ausdehnung der Defekte kann dadurch Genaues gesagt werden. Des weiteren kann die Aussagekraft des beim Lebenden gemachten Szintigramms der gleichen Knochenregion unter Beweis gestellt, beziehungsweise können Ungenauigkeiten in der Wiedergabe von Herdausdehnungen aufgedeckt werden.

ABBILDUNG 24

Hypernephrom-Metastase im rechten Femur einer 29-jährigen Frau, 6 Monate ante mortem wird jene eigross im Szintigramm abgebildet. Das Autoradiogramm reproduziert trotz geringster Aktivität nach 39-tägiger Belichtung des Films das frühere Ergebnis. Die kleineren Herde im Schenkelhals wurden damals nicht aufgelöst bzw. sichtbar gemacht.

Anzahl	Erkrankung	Rö + Sz +	Rö - Sz +	Rö + Sz -	Rö - Sz -	Rö + Sz (+)	Rö (+) Sz +
75	Mamma-Ca	49	5	8	6	3	4
68	Übrige Ca	45	9	4	5		5
30	Sarkome	18	5		6		1
21	Struma maligna	16	1	1	1		2
16	Multiple Myelome	8	1	5	1	1	
4	M. Hodgkin	1	1	2			
3	M. Paget	2	1				
5	M. Recklinghausen	4					1
3	Gutartige Knochentumoren	2	1				
1	Osteomyelitis	1					
2	Leukämie	2					
13	Übrige	6	1	3		1	2
241		154	25	23	19	5	15

ä

TABELLE 5

Übersicht über das Patientengut. Gegenüberstellung szintigraphischer und röntgenologischer Befunde

Anzahl	Skeletteil	Rö + Sz +	Rö - Sz +	Rö + Sz -	Rö - Sz -	Rö + Sz (+)	Rö (+) Sz +
16	Schädelkalotte	5	4	4	1	1	1
21	Schädelbasis	12	2	2	4	1	
10	Schultergürtel	6	2				2
81	Wirbelsäule	50	6	5	11	1	8
10	Rippen	8		2			
46	Becken	34	4	4	1		3
13	Ileosacralfugen	4	6	1	1		1
44	Extremitäten	35	1	5	1	2	
241		154	25	23	19	5	15

TABELLE 6

Einteilung der Szintigramme nach Lokalisation und Bewertung nach Vergleich mit dem Röntgenbild

VII. DISKUSSION

Eine zusammenfassende Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit geschilderter Methode erlaubt nachstehende Schlussfolgerungen:

1. Bei der (grundsätzlichen) Synopsis des Szintigramms und des Röntgenbilds ergeben sich folgende Aspekte:
   a) Ein Grossteil der Fälle zeigt übereinstimmende Befunde.
   b) Bei gut 10 % der Untersuchungen waren atypische Veränderungen der Knochenstruktur szintigraphisch positiv, während sich röntgenologisch keine (oder noch keine) Anzeichen für dieses Geschehen erkennen liessen. Dies war vor allem an röntgendiagnostisch schwer zugänglichen Stellen der Fall, an der Schädelbasis, dem Schultergürtel der Wirbelsäule und den Ileosacralfugen.
   c) Röntgenologisch festgestellte Defektgrenzen erfahren des öfteren szintigraphisch eine korrigierende Erweiterung. Sie beruht wie das unter b) angeführte Phänomen darauf, dass die reaktive Knochenneubildung erst im fortgeschrittenen Stadium der Mineralisierung zur Absorption von Röntgenstrahlen führt. Der röntgenologisch noch diskrete Beginn (bei b)), bzw. die Ausbreitung der Umbauvorgänge (bei c)) wird szintigraphisch bereits erfasst, und zwar umso besser, je grösser der Expansionsdrang des pathologischen Geschehens.
   Bei der Manifestation des Prozesses wird durch ausreichende Schattengebung das Röntgenbild dem Szintigramm ebenbürtig, beim Abklingen der reaktiven Osteoneogenese schliesslich wird es ihm überlegen sein.
   d) "Stumme" Szintigramme bei positivem Röntgenbefund werden erhalten:
      α) nach Konsolidierung der Knochenstörung, als Zeichen der Heilungstendenz,
      ß) bei Osteolysen beliebiger Grösse mit ausbleibender Randreaktion,
      γ) häufig bei anaplastischen Tumoren, etwa dem Kahler'schen multiplen Myelom oder dem Retothelsarkom,
      δ) bei ausgestanzten Defekten, wie sie an den platten Knochen in Form von völligem Substanzverlust anzutreffen sind,
      ε) bei Defekten unter 1 cm Durchmesser trotz intensiver Sr^{85}-Anreicherung.

2. Der klinische Wert der szintigraphischen Diagnose:
   a) Direkte Beeinflussung der Therapie. Während das Röntgenbild eine statische Momentaufnahme liefert, deckt der Strontium-Test die dynamische Tendenz eines Prozesses auf. Die dadurch

gewonnene Differenzierung in bezug auf die Progredienz entscheidet über die Vordringlichkeit zur Bestrahlung sowie über deren Dosis und Feldgrösse. In die Diskussion über eine Hormon- oder Chemotherapie greift sie entscheidend ein. Stumme Szintigramme steuern einer Therapievergeudung und werden somit auf ihre Weise "sprechend".

b) Kontrollfunktion
   α) Zur Frühentlarvung von Rezidiven.
   ß) Zur Überprüfung der therapeutischen Wirkung. Allerdings eignet sich das Sr^{85} hierzu aufgrund seiner langen Halbwertszeit nicht für kurzfristige Kontrollen. Kurzlebige Isotopen werden diese Lücke ausfüllen müssen (siehe unten).
   Eine Unterscheidung, ob ein verstärkter Strontiumeinbau eine Expansion oder radiationsbedingte Recalcifizierung widerspiegelt, ist nicht möglich. Auch hier kommt den kürzerlebigen Nukliden eine wesentliche Aufgabe zu, denn nur durch häufige, womöglich tägliche Tests können Veränderungen nach der Bestrahlung als Heilungstendenz apostrophiert werden.

c) Mit der Profilschreibung ist eine Möglichkeit gegeben, zur Abgrenzung einer generalisierten Metastasierung der Wirbelsäule von einer ausgeprägten allgemeinen Osteoporose beizutragen. Sie stützt sich auf die divergierenden Verhältniswerte der Wirbelsäule zu den Fersen.

d) Wie aus den Untersuchungen und Phantomversuchen hervorgeht, haben Herde bis zu einer Kleinheit von 1 cm Durchmesser eine reelle Chance aufgedeckt zu werden. Über die Grösse dieser Chance entscheidet ihre Speicherungswilligkeit. Die Dtailerkennbarkeit ist naturgemäss am günstigsten bei platten peripher liegenden Knochen (Schädelkalotte, Scapula) und bei den Rippen, wo selbst solitäre Frakturen gut zur Darstellung kommen können.

e) Knochenbiopsien werden grösstenteils durch Strontium-Scans ersetzt. Sind sie dennoch unumgänglich (Frage nach dem Primärtumor), so wird das ergiebigste Zielgebiet szintigraphisch aufgespürt.

f) Dem Chirurgen kann die Frage der Operabilität, des besten Operationsgebietes und des Operationserfolgs beantwortet werden.

3. Die Nachteile der Skeletszintigraphie mit Sr^{85}
   a) Die relativ lange Halbwertszeit von Sr^{85} begrenzt die Dosis. Die daraus resultierenden niederen Speicherungsquoten bedingen lange Scanzeiten und suboptimale Auflösung.
   b) Eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen sowie zwischen osteoplastischen und osteolytischen Prozessen ist nicht

möglich. Ebensowenig wird zur Definition der Grundkrankheit beigetragen.

c) Das Röntgenbild bietet grössere Genauigkeit beim Aufschlüsseln eng gestreuter Herdansammlungen, das Szintigramm gestattet in solchen Fällen meist nur eine Bereichsdiagnose, sofern keine gravierenden Anreicherungsdifferenzen vorliegen.

d) Gute Szintigramme werden erst 48 Stunden nach der Verabreichung von Sr^{85} erhalten.

e) Fäkale Ausscheidungen führen zu Überlagerungen, deren Abklärung spätere Kontrollen notwendig macht.

Ausblick

Die Skeletszintigraphie wird einen noch grösseren Beitrag zur Früherkennung von Knochentumoren leisten, wenn sie mehr in die Routineuntersuchungen eingeschaltet wird. Bereits erprobte und vor allgemeiner Verbreitung stehende Verbesserungen der Methodik werden dazu beitragen:

- Kurzlebige Isotopen gestatten hohe Aktivitäten (da Strahlenbelastung unter 1 % der vergleichbaren Menge Sr^{85}), damit verkürzen sie die Scanzeiten. Sr^{87m} (Halbwertszeit 2,8 Stunden) wird als das günstigste angesehen aufgrund seiner niederen Gamma-Energie von 0,39 mev. Die Herstellung erfordert allerdings die Nähe eines Cyclotrons.
- Neue Apparaturen wie die Szintillationskamera oder rechen- statt zeilenförmig abtastende breite Detektoren ermöglichen raschere Registrierung der Daten. Auf Magnetband empfangene Informationen sind mit veränderlichem Kontrast abspielbar und ergeben plastische Impulslinienbilder. Schliesslich wird die Auswertung durch elektronische Mittel standardisiert und objektiviert.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Skeletszintigraphie mit Sr^{85} stellt eine Erweiterung der Diagnostik von Knochenerkrankungen dar. Sie ist ein direktes Mass für die reaktive Osteogenese. Die Methode hat sich vor allem bei der Aufklärung an röntgenologisch unübersichtlichen Stellen bewährt.

In etwa 10 % der 241 untersuchten Fälle wurde bei negativem Röntgenbild ein psotiver szintigraphischer Befund erkannt, 154 mal (= 64 %) gab es identische Ergebnisse. Die Zahl der Tests mit positivem Röntgen- und negativem Szintigraphieresultat betrug ebenfalls 10 %, sie bewiesen das Fehlen der Randreaktion von Osteolysen. Die restlichen Untersuchungen waren in beiden Fällen negativ oder fraglich positiv.

Oft kommt es zu einer Korrektur von röntgenologisch angegebenen Defektgrenzen, meist im Sinne einer Erweiterung. Szintigraphische Verlaufskontrollen können den Therapieeffekt sichtbar machen.

Phantomversuche zeigten, dass Knochenherde ab Kirschgrösse sicher erkannt werden können, wenn sie eine mittlere Speicherungsintensität besitzen, das sind 30 - 40 n Curie pro Gramm Gewebe.

Primäre Knochentumoren speichern immer sehr gut Radiostrontium, am besten osteoplastische Sarkome. Beim multiplen Myelom waren die Herde szintigraphisch meist negativ, reicherten jedoch gut Nuclide ein, wenn es zu Wirbeleinbrüchen kam.

Rein osteolytische Metastasen waren häufig negativ, auch bei beträchtlicher Grösse, meist die der Beckenschaufeln und der Kalotte.

Einschränkend für den Wert der Knochenszintigraphie ist zu sagen, dass maligne und benigne Prozesse ebensowenig unterschieden werden können, wie pathologische und traumatische.

Die Profilschreibung dient einer raschen Herdfahndung, der Differenzierung zwischen generalisierter Wirbelsäulenmetastasierung und allgemeiner Osteoporose, dem quantitativen Seitenvergleich und als Suchmethode bei maligner Grundkrankheit und klinischen Beschwerden, sowie bei negativem oder fraglichem Röntgenbefund.

Herrn Prof. Dr. K. W. Frey danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Bereitschaft, mit bei der Durchführung der vorliegenden Dissertation beratend zur Seite zu stehen.

Herrn Prof. Dr. H. von Braunbehrens danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Grosse Unterstützung bei der Einarbeitung in dieses Aufgabengebiet erfuhr ich durch Herrn Dr. M. S. Scheybani. Frau Charlotte Gerstenberger und Fräulein Ingeborg Treucker, die mit Sorgfalt die phototechnischen Arbeiten ausführten, bin ich zu grossem Dank verpflichtet.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, H. L., R. SPIRO, N. GOLDSTEIN:
Metastases in Carcinoma: Analysis of 1000 autopsied cases.
Cancer 3 (1950), 74-85.

2. ALBERS, P., L. V. HABIGHORST:
Zur röntgenologischen Darstellbarkeit von Wirbelkörperdefekten im Schichtbild.
Fortschr. Röntgenstr. 102 (1965), 501-506.

3. BAUER, G. C. H., B. WENDENBERG:
External counting of Ca^{47} and Sr^{85} in studies of localized skeletal lesions in man.
J. Bon Jt. Surg. 41 (1959), 558-580

4. BESSLER, W.:
Resultate mit Sr^{85}-Skeletszintigraphie.
Vortrag IV. Jahrestagung d. Gesellsch. f. Nuclearmed., Heidelberg, Okt. 1966

5. BLAU, M., W. NAGLER:
Fluorine^{18}: A new isotope for bone scanning.
J. Nuclearmed. 3 (1962), 332.

5a. BORAK, J.: Relationship between clinical and roentgenological findings in bone metastases.
Surg. Gynec. and Obstet. 75 (1942), 599-604.

6. BRUNNER, A. D., R. L. HAYES, J. D. PERKINSON jr.:
A study of gallium^{72x}. Preliminary data of Gallium^{67}.
Radiology 61 (1953), 602.

7. CHARKES, N. S., D. M. SKLAROFF:
Early diagnosis of metastatic bone cancer by photoscanning with strontium^{85}.
J. Nuclearmed. 5 (1964), 168.

8. CHARKES, N. D., D. M. SKLAROFF, J. BIERLY:
Detection of metastatic bone cancer by scintiscanning with strontium^{87m}.
Amer. J. Roentgenol. 91 (1964), 1121.

9. CHASIN, A.:
Die Dimension der destruktiven Veränderungen in den Wirbelkörpern, die röntgenologisch bestimmt werden können.
Fortschr. Röntgenstr. 37 (1928), 539-535.

10. COHN, S. H., H. SPENCER, J. SAMACHSON, J. S. ROBERTSON:
The turnover of Sr^{85} in man as determined by whole-body counting.
Radiat. Research 17 (1962), 173.

11. COMAR, F. L., LOTZ, C. J. BOYD:
Autoradiographic studies of calcium, phosphorus and strontium distribution in the bones of the growing pig.
Amer. J. Anat. 90 (1952), 113-129.

12. COREY, K. R., P. KENNY:
Detection of bone metastases in scanning studies with $calcium^{47}$ and $strontium^{85}$.
J. nucl. Med. 3 (1962), 454-471.

13. DANIELSSON, L. G., J. F. DYMLING, G. HERIPRET:
Coxarthrosis in man studied with external counting of Sr^{85} and Ca^{47}.
Clin. Orthop. 31 (1964), 184-198.

14. DUDLEY, H. C., H. A. MARKOWITZ, T. G. MITCHELL:
Studies of the localisation of Radioactive Gallium (Ga^{72}) in bone lesions.
J. Bone and Joint. Surg. 38A (1956), 627.

15. ENGSTRÖM, A., R. BJÖRNSTEDT, C. J. CLEMEDSON, A. NELSON:
Bone and Radiostrontium.
John Wiley and Sons, New York 1958.

16. ERJAVEC, M.:
Scintillation scanning of bone tumours and metastases by the use of $Strontium^{85}$.
Rad. biol. Ther. 6 (1965), 119-126.

17. FLEMING, W. H., J. D. McILRAITH, E. R. KING:
Photoscanning of bone lesons utilizing $strontium^{85}$.
Radiology 77 (1961), 635-636.

18. FREY, K. W., A. SONNTAG, O. KRAUS, M. SCHEYBANI, J. FRISCHMANN:
Grenzen der Darstellbarkeit von Knochenmetastasen im Szintigramm mit Sr^{85}.
Vortrag XI ICR, Rom, 1965.

19. FREY, K. W., M. S. SCHEYBANI, A. SONNTAG, O. KRAUS, P. FUCHS
Szintigraphie mit Sr^{85} zur Diagnostik von Knochenerkrankungen.
Vortrag IV. Jahrestagung der Gesellsch. f. Nuclearmed. Heidelberg, Okt. 1966.

Knochenszintigraphie mit Sr^{85}.
Forschr. Röntgenstr. 106 (1967), 206-215.

Die Knochenszintigraphie mit Strontium^{85} und ihre klinische Bedeutung.
Med. Klin. 25 (1967), 978-981.

20. GYNNING, I., P. LANGELAND, S. LINDBERG, B. WALDESKOG:
Localisatinn with Strontium^{85} of Spinal Metastase in Mammery Cancer and Changes in Uptake after Hormon and Roentgen Therapie.
Acta radiol. 55 (1961), 119-128.

21. HAYES, R. L., J. E. CARLTON, B. L. BYRD:
Bone Scanning with Gallium^{68}: A Carrier Effect.
J. Nucl. Med. 6 (1965), 770.

22. JAFFE, H. L.:
Tumors and tumorous Conditions of the Bones and Joints.
Lea & Febiger, Philadelphia 1964.

23. JOWSEY, J., B. RAYNER, M. TUT, J. VAUGHAN:
The Deposition of Sr^{90} in Rabbit Bones following intravenous Injection.
Brit. J. exp. Path. 34 (1953), 384-391.

24. JOWSEY, J., M. L. OWEN, J. M. BAUGHAN:
Mikroradiographic and autoradiographic of cortical bone from monkeys injected with Sr^{90}.
Brit. J. exp. Path. 34 (1953), 382-391.

25. KETTUNEN, K., A. REKONEN:
Observations on the Strontium^{85}-Turnover of Osteoarthritic hip in man.
Ann. Med. exp. Fenn. 43 (1965), 192-194.

26. KLEIN, E. W., R. LUND:
Strontium^{85} Photoscanning in Pagets Disease.
Amer. J. Roetngenol. 92 (1964), 195-201.

27. KIDMAN, B., B. RAYNER, M. L. TUT, J. M. BAUGHAN:
Autoradiographic studies of the Deposition of Sr^{90} in Rabbit bones.
J. Path. Bact. 64 (1952), 453-459.

28. KOFMAN, S., H. H. SXY-PECK, Y. THIBAUDEAU, R. D. RAY, S. G. TAYLOR:
The use of strontium^{85} in the evaluation of bone metastases. A preliminary report.
J. nucl. Med. 4 (1963), 9-17.

29. LAWRENCE, J. H.:
New Nuclear physis and medicine.
Amer. J. Roentgenol. 48 (1942), 283-301.

30. MALLARD, J. R.:
IAEA, Symposion on medical Radioisotope Scanning.
Athen, 20.-24. 4. 1964.

31. McCREADY, V. R., R. J. FRENCH, M. M. GWYTHER:
The use of short lived isotopes in bone scanning.
Vortrag IV. Jahrestagung d. Gesellsch. f. Nuclearmed., Heidelberg, Okt. 1966.

32. MEYER, P. C.:
Statistical and histological survey of metastatic Carcinoma in skeleton.
Brit. J. Cancer 11 (1957), 509-518.

33. MILCH, R. A., G. W. CHANGUS:
Response of bone to tumor invasion.
Cancer 9 (1956), 340-351.

34. MILLER, H., D. S. MUNRO, H. E. RENSCHLER, G. M. WILSON:
Observation on the Measurement and Distribution of Exchangeable Sodium in Man.
Radioisotope Conference 1954, herausgeg. v. J. E. JOHNSTON 1, (1954), 138-146,
bei Butterworths Scientific Publications, London.

35. NEUMANN, W. F., M. W. NEWMANN:
Chemical Dynamics of Bone Mineral.
Chicago 1958.

36. PECHER, C.:
Biological investigations with radioactive calcium and strontium.
J. appl. Physiol. 12 (1941), 319.

37. QUIMBY, E. H., S. FEITELBERG, S. SILVER:
Radioactive Isotopes in Clinical Practice.
Lea & Febiger, Philadelphia 1958.

38. RAYNER, B., M. TUTT, J. M. VAUGHAN:
The deposition of Sr^{90} in rabbit bones following intravenous injection.
Brit. J. exp. Path. 34 (1953), 384-391.

39. ROSENTHALL, L.:
The Use of Strontium^{85} for the Detection of Bone Lesions
J. Can. Ass. Radiol. 15 (1964), 53-73.

40. RUSSEL, H.:
Intensification of scinticans by photocopying.
Brit. J. Radiol. 36 (1963), 770.

41. SIMPSON, W. J., R. P. ORANGE:
Total Body Scanning with Strontium^{85} in the Diagnosis of Metastatic Bone Disease.
J. Can. Med. Ass. 93 (1965), 1237-1242.

42. SKLAROFF, D. M., N. D. CHARKES:
Studies of metastatic bone disease with strontium^{85}.
Radiology 80 (1963), 270.

The Detection of Bone Metastases by Photoscanning with Radioactive Strontium.
In L. QUINN: Scintillation Scanning in Clinical Medicine.
W. B. Sauders Comp., Philadelphia and London 1964.

The diagnosis of bone metastasis by photoscanning with strontium^{85}.
J. Amer. Med. Ass. 1 (1964), 188.

43. SONNTAG, A.:
Erfahrungen mit der Photoszintigraphie.
Röntgenblätter 20 (1957), 195.

44. SPENCER, H., D. LASZLO, M. BROTHERS:
Strontium^{85} and Calcium^{45} Metabolism in Man.
J. Clin. Invest. 36 (1957), 680-688.

45. STAHLOFEN, W.:
Verteilung von Strontium^{90} im Knochen.
In "Radiostrontium" Heft 18 der Schriftreihe des Bundesministeriums für Atomkernenergie.
Gersbach & Sohn, München 1961.

46. TREADWELL, A., B. V. A. LOW-BEER, H. L. FRIEDELL, J. H. LAWRENCE:
Metabolic Studies on Neoplasm of Bone with the Aid of radioactive Strontium.
Amer. J. Med. Sci. 204 (1942), 521-530.

47. TUT, M. L., B. KIDMAN, B. RAYNER, J. M. VAUGHAN:
The deposition of Sr^{89} in rabbit bones, following intravenous injection.
Brit. J. exp. Path. 33 (1952), 207-215.

48. WOLF, R., J. FISCHER:
Erfahrungen mit der Colorszintigraphie.
Fortschr. Röntgenstr. 101 (1964), 644-652.

49. WOLFF, H. P., R. FISCHER:
Strontium.
In H. SCHWIEGK und F. TURBA: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik u. Therapie.
Springerverlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961, S. 10-18.

50. WINKLER, C.:
Kontraststeigerungen in der Szintillographie.
Fortschr. Röntgenstr. 98 (1963), 134.

51. ZITA, G., K. SUMMER:
Erweiterte Diagnostik von Knochenerkrankungen mit Sr^{85}.
Vortrag IV. Jahrestagung d. Gesellsch. f. Nuclearmed., Heidelberg, Okt. 1966.

LEBENSLAUF

Am 25. Mai 1941 wurde ich in St. Julian, Pfalz, als Sohn des Pfarrers Hugo Fuchs und seiner Frau Anneliese, geb. Franck, geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich von 1951 an das Altsprachliche Gymnasium in Zweibrücken, wo ich 1960 das Abitur machte. Im Anschluss an den Wehrdienst studierte ich im Wintersemester 1961/62 in Aachen Architektur, wechselte jedoch im Mai 1962 zur Medizinischen Fakultät der Universität München über. Im Oktober 1964 bestand ich dort das Physikum, im Sommer 1968 das Staatsexamen. Meine gesamte Medizinalassistentenzeit leistete ich in Berlin ab.